

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

Date of mailing:

09 November 2000 (09.11.00)

International application No.:

PCT/JP00/02765

Applicant's or agent's file reference:

2599WOOP

International filing date:

27 April 2000 (27.04.00)

Priority date:

28 April 1999 (28.04.99)

Applicant:

ISHIHARA, Yuji et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

06 July 2000 (06.07.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# PCT

## REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receipt Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference  
(if desired) (12 characters maximum)

2599WO0P

**Box No. I TITLE OF INVENTION**

CYCLIC AMIDE COMPOUNDS, THEIR PRODUCTION AND USE

**Box No. II APPLICANT**

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 541-0045 JAPAN

☐ This person is also inventor.

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant  
for the purposes of:

☐ all designated  
States

☒ all designated States except  
the United States of America

☐ the United States  
of America only

☐ the States indicated in  
the Supplemental Box

**Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)**

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ISHIHARA Yuji

12-30, Ninomiya 1-chome, Tsukuba-shi, IBARAKI  
305-0051 JAPAN

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box  
is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant  
for the purposes of:

☐ all designated  
States

☐ all designated States except  
the United States of America

☒ the United States  
of America only

☐ the States indicated in  
the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

**Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf  
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Patent Attorney, Registered No. 11404, TAKAHASHI Shuichi

c/o Osaka Plant of TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 532-0024 JAPAN

Telephone No.

03-3278-2235

Facsimile No.

03-3278-2222

Teleprinter No.

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

IMAMURA Shinichi

3-29-302, Nagarahigashi 2-chome, Kita-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 531-0063 JAPAN

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

HASHIGUCHI Shohei

10-17, Nakasakurazuka 1-chome, Toyonaka-shi,  
OSAKA 560-0881 JAPAN

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

NISHIMURA Osamu

586-2, Ooaza-Higashihiratsuka, Tsukuba-shi,  
IBARAKI 305-0812 JAPAN

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KANZAKI Naoyuki

2-15-203, Taishomachi, Ibaraki-shi, OSAKA 567-0867  
JAPAN

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BABA Masanori  
54-19, Kotokujidai 3-chome, Kagoshima-shi, KAGOSHIMA  
891-0103 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only  
☒ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

Japan

State (that is, country) of residence:

Japan

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only  
☐ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only  
☐ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only  
☐ applicant and inventor  
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

**Box No.V DESIGNATION OF STATES**

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

**Regional Patent**

- ☒ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line) .....

**National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):**

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>AE</b> United Arab Emirates       | <input checked="" type="checkbox"/> <b>LR</b> Liberia  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>AL</b> Albania                    | <input type="checkbox"/> <b>LS</b> Lesotho   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>AM</b> Armenia                    | <input checked="" type="checkbox"/> <b>LT</b> Lithuania  |
| <input type="checkbox"/> <b>AT</b> Austria                               | <input type="checkbox"/> <b>LU</b> Luxembourg  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>AU</b> Australia                  | <input checked="" type="checkbox"/> <b>LV</b> Latvia   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>AZ</b> Azerbaijan                 | <input checked="" type="checkbox"/> <b>MA</b> Morocco  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>BA</b> Bosnia and Herzegovina     | <input checked="" type="checkbox"/> <b>MD</b> Republic of Moldova  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>BB</b> Barbados                   | <input checked="" type="checkbox"/> <b>MG</b> Madagascar   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>BG</b> Bulgaria                   | <input checked="" type="checkbox"/> <b>MK</b> The former Yugoslav Republic of Macedonia                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>BR</b> Brazil                     | <input type="checkbox"/> <b>MN</b> Mongolia  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>BY</b> Belarus                    | <input type="checkbox"/> <b>MW</b> Malawi  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>CA</b> Canada                     | <input checked="" type="checkbox"/> <b>MX</b> Mexico   |
| <input type="checkbox"/> <b>CH and LI</b> Switzerland and Liechtenstein  | <input checked="" type="checkbox"/> <b>NO</b> Norway   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>CN</b> China                      | <input checked="" type="checkbox"/> <b>NZ</b> New Zealand  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>CR</b> Costa Rica                 | <input checked="" type="checkbox"/> <b>PL</b> Poland   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>CU</b> Cuba                       | <input type="checkbox"/> <b>PT</b> Portugal  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>CZ</b> Czech Republic             | <input checked="" type="checkbox"/> <b>RO</b> Romania  |
| <input type="checkbox"/> <b>DE</b> Germany                               | <input checked="" type="checkbox"/> <b>RU</b> Russian Federation   |
| <input type="checkbox"/> <b>DK</b> Denmark                               | <input type="checkbox"/> <b>SD</b> Sudan   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>DM</b> Dominica                   | <input type="checkbox"/> <b>SE</b> Sweden  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>EE</b> Estonia                    | <input checked="" type="checkbox"/> <b>SG</b> Singapore  |
| <input type="checkbox"/> <b>ES</b> Spain                                 | <input checked="" type="checkbox"/> <b>SI</b> Slovenia   |
| <input type="checkbox"/> <b>FI</b> Finland                               | <input checked="" type="checkbox"/> <b>SK</b> Slovakia   |
| <input type="checkbox"/> <b>GB</b> United Kingdom                        | <input type="checkbox"/> <b>SL</b> Sierra Leone  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>GD</b> Grenada                    | <input checked="" type="checkbox"/> <b>TJ</b> Tajikistan   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>GE</b> Georgia                    | <input checked="" type="checkbox"/> <b>TM</b> Turkmenistan   |
| <input type="checkbox"/> <b>GH</b> Ghana                                 | <input checked="" type="checkbox"/> <b>TR</b> Turkey   |
| <input type="checkbox"/> <b>GM</b> Gambia                                | <input checked="" type="checkbox"/> <b>TT</b> Trinidad and Tobago  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>HR</b> Croatia                    | <input checked="" type="checkbox"/> <b>TZ</b> United Republic of Tanzania                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>HU</b> Hungary                    | <input checked="" type="checkbox"/> <b>UA</b> Ukraine  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>ID</b> Indonesia                  | <input type="checkbox"/> <b>UG</b> Uganda  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>IL</b> Israel                     | <input checked="" type="checkbox"/> <b>US</b> United States of America                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>IN</b> India                      | <input type="checkbox"/> <b>UZ</b> Uzbekistan  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>IS</b> Iceland                    | <input checked="" type="checkbox"/> <b>VN</b> Viet Nam   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>JP</b> Japan                      | <input checked="" type="checkbox"/> <b>YU</b> Yugoslavia   |
| <input type="checkbox"/> <b>KE</b> Kenya                                 | <input checked="" type="checkbox"/> <b>ZA</b> South Africa   |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>KG</b> Kyrgyzstan                 | <input type="checkbox"/> <b>ZW</b> Zimbabwe  |
| <input type="checkbox"/> <b>KP</b> Democratic People's Republic of Korea | Check-boxes reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet: |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>KR</b> Republic of Korea          | <input checked="" type="checkbox"/> <b>DZ</b> Democratic People's Republic of Algeria                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>KZ</b> Kazakhstan                 | <input checked="" type="checkbox"/> <b>AG</b> Antigua and Barbuda  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>LC</b> Saint Lucia                |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>LK</b> Sri Lanka                  |  |

**Precautionary Designation Statement:** In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)



**Supplemental Box**      *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included.*

1. If, in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." [indicate the number of the Box] and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

- (i) if more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
- (ii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
- (iii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
- (iv) if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
- (v) if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
- (vi) if, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI;
- (vii) if, in Box No. VI, the earlier application is an ARIPO application: in such case, write "Continuation of Box No. VI", specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

3. If the applicant claims, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty: in such case, write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below.

[Continuation of Box No. IV]

Patent Attorney, Registered No. 11045, UCHIYAMA Tsutomu  
c/o Osaka Plant of TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,  
OSAKA 532-0024 JAPAN

<b>Box No. VI PRIORITY CLAIM</b>					<input type="checkbox"/> Further priority claim... indicated in the Supplemental Box.
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:			
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office	
item (1) 28. 04. 99	122549/1999	Japan			
item (2)					
item (3)					

☒ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): (1)

\* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

<b>Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY</b>			
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):		Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):	
ISA / JP		Date (day/month/year)	Number Country (or regional Office)

<b>Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING</b>	
This international application contains the following number of sheets: request : 6 description (excluding sequence listing part) : 98 claims : 5 abstract : 1 drawings : 0 sequence listing part of description : 0 Total number of sheets : 110	This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet 2. <input checked="" type="checkbox"/> separate signed power of attorney 3. <input checked="" type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: 4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature 5. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 6. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language): 7. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. <input type="checkbox"/> other (specify):
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: Japanese

<b>Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT</b>	
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).	
TAKAHASHI Shuichi (Seal)	UCHIYAMA Tsutomu (Seal)

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: 4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2): 5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA / JP	2. Drawings: <input type="checkbox"/> received: <input type="checkbox"/> not received: 6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.

For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy	

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF  
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 29 May 2000 (29.05.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2599WOOP	International application No. PCT/JP00/02765

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (for all designated States except US)

ISHIHARA, Yuji et al (for US)

International filing date : 27 April 2000 (27.04.00)

Priority date(s) claimed : 28 April 1999 (28.04.99)

Date of receipt of the record copy  
by the International Bureau : 19 May 2000 (19.05.00)

List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

QA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ,  
TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

☒ time limits for entry into the national phase

☒ confirmation of precautionary designations

☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: Susumu Kubo Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

## INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

### CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

### REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

PCT

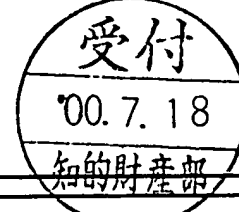
NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 04 July 2000 (04.07.00)	
Applicant's or agent's file reference 2599WO0P	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/02765	International filing date (day/month/year) 27 April 2000 (27.04.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 28 April 1999 (28.04.99)
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
28 April 1999 (28.04.99)	11/122549	JP	26 June 2000 (26.06.00)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Carlos Naranjo Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

003389113

PCT

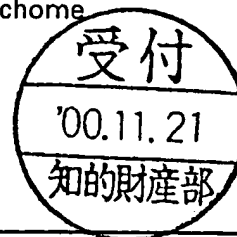
NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 09 November 2000 (09.11.00)		
Applicant's or agent's file reference 2599WO0P		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/02765	International filing date (day/month/year) 27 April 2000 (27.04.00)	
Priority date (day/month/year) 28 April 1999 (28.04.99)		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
AG,AU,DZ,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AL,AM,AP,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CN,CR,CU,CZ,DM,EA,EE,EP,GD,GE,HR,HU,ID,IL,IN,IS,  
JP,KG,KZ,LC,LK,LR,LT,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,NO,NZ,OA,PL,RO,RU,SG,SI,SK,TJ,TM,TR,TT,  
UA,UZ,VN,YU,ZA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on  
09 November 2000 (09.11.00) under No. WO 00/66551

**REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)**

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

**REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))**

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

# PCT

## INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 09 November 2000 (09.11.00)		IMPORTANT INFORMATION	
Applicant's or agent's file reference 2599WO0P			
International application No. PCT/JP00/02765	International filing date (day/month/year) 27 April 2000 (27.04.00)	Priority date (day/month/year) 28 April 1999 (28.04.99)	
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. et al			

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH,GM,KE,LS,MW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW

EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE

National : AG,AU,BG,CA,CN,CZ,DZ,IL,JP,KR,MN,NO,NZ,PL,RO,RU,SK,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

National : AE,AL,AM,AZ,BA,BB,BR,BY,CR,CU,DM,EE,GD,GE,HR,HU,ID,IN,IS,KG,KZ,  
LC,LK,LR,LT,LV,MA,MD,MG,MK,MX,SG,SI,TJ,TM,TR,TT,UA,UZ,VN,YU,ZA

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer:  J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 2599WOOP	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/02765	国際出願日 (日.月.年) 27.04.00	優先日 (日.月.年) 28.04.99
出願人(氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 28 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲28は、手術又は治療による人体の処置方法及び人体の診断方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

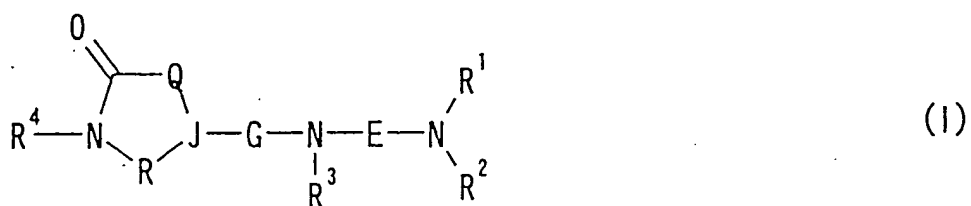
次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

式：



(式中、R<sup>1</sup>は炭化水素基を、R<sup>2</sup>は炭素数2以上の炭化水素基を示すか、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基を、R<sup>4</sup>は水素原子、炭化水素基または複素環基等を、Eは2価の鎖状炭化水素基等を、GはCOまたはSO<sub>2</sub>を、Jは窒素原子またはメチン基等を、QおよびRは2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基等を示す。)で表される化合物またはその塩は優れたCCR5拮抗作用を示し、ヒト末梢血単核球細胞へのHIV感染、特にAIDSの予防・治療薬として有用である。

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D207/277, 401/06, 14, 403/06, 405/14, 413/06, A61K31/4015, 454, 4545, 496, 5377, 55, A61P31/18, 43/00</p>															
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D207/277, 401/06, 14, 403/06, 405/14, 413/06, A61K31/4015, 454, 4545, 496, 5377, 55, A61P31/18, 43/00</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>															
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)</p>															
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">引用文献の カテゴリー*</th> <th style="width: 70%;">引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th style="width: 20%;">関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>WO, 97/44329, A1 (TEIJIN LIMITED) 27. 11月. 1997 (27. 11. 97) &amp;JP, 09-309877, A &amp;EP, 914319, A1 &amp;AU, 3135497, A</td> <td style="text-align: center;">1-27, 29</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>GB, 1522686, A (CIBA-GEIGY AG) 23. 8月. 1978 (23. 08. 78) &amp;JP, 51-125745, A &amp;US, 4013445, A &amp;DE, 2548231, A &amp;FR, 2289498, A &amp;CH, 611773, A &amp;AU, 8619475, A</td> <td style="text-align: center;">1-27, 29</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>WO, 96/24607, A1 (GRUPPO LEPETIT S. P. A.) 15. 8月. 1996 (15. 08. 96) &amp;JP, 10-504040, A &amp;EP, 801655, A1 &amp;CA, 2212372, A &amp;AU, 9647858, A</td> <td style="text-align: center;">1-27, 29</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	A	WO, 97/44329, A1 (TEIJIN LIMITED) 27. 11月. 1997 (27. 11. 97) &JP, 09-309877, A &EP, 914319, A1 &AU, 3135497, A	1-27, 29	A	GB, 1522686, A (CIBA-GEIGY AG) 23. 8月. 1978 (23. 08. 78) &JP, 51-125745, A &US, 4013445, A &DE, 2548231, A &FR, 2289498, A &CH, 611773, A &AU, 8619475, A	1-27, 29	A	WO, 96/24607, A1 (GRUPPO LEPETIT S. P. A.) 15. 8月. 1996 (15. 08. 96) &JP, 10-504040, A &EP, 801655, A1 &CA, 2212372, A &AU, 9647858, A	1-27, 29
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号													
A	WO, 97/44329, A1 (TEIJIN LIMITED) 27. 11月. 1997 (27. 11. 97) &JP, 09-309877, A &EP, 914319, A1 &AU, 3135497, A	1-27, 29													
A	GB, 1522686, A (CIBA-GEIGY AG) 23. 8月. 1978 (23. 08. 78) &JP, 51-125745, A &US, 4013445, A &DE, 2548231, A &FR, 2289498, A &CH, 611773, A &AU, 8619475, A	1-27, 29													
A	WO, 96/24607, A1 (GRUPPO LEPETIT S. P. A.) 15. 8月. 1996 (15. 08. 96) &JP, 10-504040, A &EP, 801655, A1 &CA, 2212372, A &AU, 9647858, A	1-27, 29													
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <span style="margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</span></p>															
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p> </div> </div>															
<p>国際調査を完了した日</p> <p style="text-align: center;">07. 08. 00</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p style="text-align: center;">15.08.00</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p style="text-align: center;">日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p style="text-align: center;">榎本 佳子</p> <p style="text-align: right;">4 P 9638</p> <p style="text-align: right;">電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>													



PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
(PCT36条及びPCT規則70)REC'D 04 DEC 2000  
WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 2599WOOP	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/02765	国際出願日 (日.月.年) 27.04.00	優先日 (日.月.年) 28.04.99
国際特許分類(IPC) Int.Cl <sup>7</sup> C07D207/277, 401/06, 14, 403/06, 405/14, 413/ 06, A61K31/4015, 454, 4545, 496, 5377, 55, A61P31/18, 43/00		
出願人(氏名又は名称)  武田薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 06.07.00	国際予備審査報告を作成した日 15.11.00		
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)  板本 佳子子	4P	9638
電話番号 03-3581-1101 内線 3492			

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

## Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 28

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 28 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 28 は、手術又は治療による人体の処置方法及び人体の診断方法であり、この国際予備審査機関が国際予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 28 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-27, 29	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲	1-27, 29	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-27, 29	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

## (文献)

1. WO, 97/44329, A1 (TEIJIN LIMITED) 27. 11月. 1997 (27. 11. 97)
2. GB, 1522686, A (CIBA-GEIGY AG) 23. 8月. 1978 (23. 08. 78)
3. WO, 96/24607, A1 (GRUPPO LEPETIT S. P. A.) 15. 8月. 1996 (15. 08. 96)

## (説明)

## ・請求の範囲

国際調査報告で引用した上記文献1には、ケモカインレセプター拮抗作用を有する環状アミン化合物が記載されているが、本願の請求の範囲1に記載の式(I)の化合物は記載も示唆もされていない。

また、国際調査報告で引用した上記文献2及び3には、本願の請求の範囲1に記載の式(I)の化合物と類似の構造を有する化合物が記載されているが、該化合物を医薬に用いることについては記載も示唆もされていない。

したがって、本願の請求の範囲1-27及び29は新規性及び進歩性を有する。



11T  
Translation

ATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2599WO0P	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/02765	International filing date (day/month/year) 27 April 2000 (27.04.00)	Priority date (day/month/year) 28 April 1999 (28.04.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 207/277, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14, 413/06, A61K 31/4015, 31/454, 31/4545, 31/496, 31/5377, 31/55, A61P 31/18, 43/00		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 06 July 2000 (06.07.00)	Date of completion of this report 15 November 2000 (15.11.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

In \_\_\_\_\_  
onal application No.  
PCT/JP00/02765

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Int. application No.  
PCT/JP00/02765

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 28

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 28  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matter of Claim 28 relates to a method for treatment of the human body by therapy or surgery and a method for diagnosing the human body, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 28

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Int national application No.  
PCT/JP00/02765

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-27, 29	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-27, 29	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-27, 29	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

#### Documents

1. WO, 97/44329, A1 (Teijin Ltd.) 27 November 1997 (27.11.97)
2. GB, 1522686, A (Ciba-Geigy AG) 23 August 1978 (23.08.78)
3. WO, 96/24607, A1 (Gruppo Lepetit S.P.A.) 15 August 1996 (15.08.96)

#### Commentary

#### Claims

Document 1 cited in the international search report describes a cyclic amine compound that has chemokine receptor antagonism activity, but it does not suggest the compound set forth in Formula (I) of Claim 1.

Documents 2 and 3 cited in the international search report describe compounds having structures similar to the compound set forth in Formula (I) of Claim 1, but they neither describe nor suggest using those compounds as medicines.

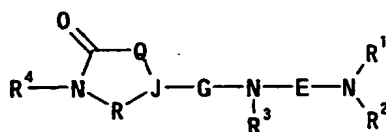
Therefore, the inventions set forth in Claims 1-27 and 29 appear to be novel and appear to involve an inventive step.



<b>(51) 国際特許分類7</b> <b>C07D 207/277, 401/06, 401/14, 403/06, 405/14, 413/06, A61K 31/4015, 31/454, 31/4545, 31/496, 31/5377, 31/55, A61P 31/18, 43/00</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO00/66551</b>
		<b>(43) 国際公開日</b> <b>2000年11月9日(09.11.00)</b>
<b>(21) 国際出願番号</b> <b>PCT/JP00/02765</b>	<b>馬場昌範(BABA, Masanori)[JP/JP]</b>	
<b>(22) 国際出願日</b> <b>2000年4月27日(27.04.00)</b>	<b>〒891-0103 鹿児島県鹿児島市皇徳寺台3丁目54-19 Kagoshima, (JP)</b>	
<b>(30) 優先権データ</b> <b>特願平11/122549</b> <b>1999年4月28日(28.04.99)</b> <b>JP</b>	<b>(74) 代理人</b> <b>弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.)</b> <b>〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号</b> <b>武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</b>	
<b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> <b>武田薬品工業株式会社</b> <b>(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP]</b> <b>〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP)</b> <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> <b>石原雄二(ISHIHARA, Yuji)[JP/JP]</b> <b>〒305-0051 茨城県つくば市二の宮1丁目12番地30号 Ibaraki, (JP)</b> <b>今村真一(IMAMURA, Shinichi)[JP/JP]</b> <b>〒531-0063 大阪府大阪市北区長柄東2丁目3-29-302号 Osaka, (JP)</b> <b>橋口昌平(HASHIGUCHI, Shohei)[JP/JP]</b> <b>〒560-0881 大阪府豊中市中桜塚1丁目10番17号 Osaka, (JP)</b> <b>西村 紀(NISHIMURA, Osamu)[JP/JP]</b> <b>〒305-0812 茨城県つくば市大字東平塚586番地2 Ibaraki, (JP)</b> <b>神崎直之(KANZAKI, Naoyuki)[JP/JP]</b> <b>〒567-0867 大阪府茨木市大正町2番15-203 Osaka, (JP)</b>	<b>(81) 指定国</b> <b>AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</b>	
<b>添付公開書類</b> <b>国際調査報告書</b>		

**(54)Title: CYCLIC AMIDE COMPOUNDS, PROCESS FOR THE PREPARATION OF THE SAME AND USES THEREOF**

**(54)発明の名称** 環状アミド化合物、その製造法および用途

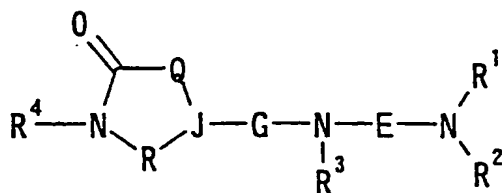


**(1)**

**(57) Abstract**

Compounds of general formula (I) or salts thereof, which exhibit excellent CCR5 antagonism and are useful as preventive or therapeutic drugs for HIV infection of human peripheral blood monocytes, particularly AIDS. In said formula R<sup>1</sup> is hydrocarbyl and R<sup>2</sup> is hydrocarbyl having two or more carbon atoms, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with the nitrogen atom adjacent thereto may form a ring which may be substituted; R<sup>3</sup> is optionally substituted hydrocarbyl or a heterocyclic group; R<sup>4</sup> is hydrogen, hydrocarbyl, a heterocyclic group, or the like; E is a divalent chain hydrocarbon group or the like; G is CO or SO<sub>2</sub>; J is nitrogen, a methyne group, or the like; and Q and R are each a divalent C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> chain hydrocarbon group or the like.

式：



(I)

(式中、 $R^1$ は炭化水素基を、 $R^2$ は炭素数2以上の炭化水素基を示すか、 $R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、 $R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基を、 $R^4$ は水素原子、炭化水素基または複素環基等を、 $E$ は2価の鎖状炭化水素基等を、 $G$ は $CO$ または $SO_2$ を、 $J$ は窒素原子またはメチン基等を、 $Q$ および $R$ は2価の $C_{1-3}$ 鎖状炭化水素基等を示す。)で表される化合物またはその塩は優れたCCR5拮抗作用を示し、ヒト末梢血単核球細胞へのHIV感染、特にAIDSの予防・治療薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AG アンティグア・バーブーダ  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CR コスタ・リカ  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク

DM ドミニカ  
DZ アルジェリア  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GR ギリシャ  
GW ギニア・ビサウ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国

KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MA モロッコ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
MZ モザンビーク  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノールウェー  
NZ ニュー・ジージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シェラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
TZ タンザニア  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴェトナム  
YU ユーゴスラヴィア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明 細 書

## 環状アミド化合物、その製造法および用途

## 5 技術分野

本発明は、後天性免疫不全症候群の治療に有用な環状アミド化合物、その製造法および用途に関する。

## 背景技術

10 近年、AIDS（後天性免疫不全症候群）の治療法としてHIV（ヒト免疫不全ウイルス）プロテアーゼ阻害剤が開発され、従来から使用されてきた2つのHIV逆転写酵素阻害剤と組み合わせることにより、AIDSの治療が格段に進歩したが、AIDS撲滅のためには未だ十分とは言えず、さらに別の作用機構に基づく新しい抗AIDS薬の開発が望まれている。

15 HIVが標的細胞に侵入する際のレセプターとして、CD4が以前から知られているが、最近になってマクロファージ指向性HIVのセカンドレセプターとしてCCR5、T細胞指向性のセカンドレセプターとしてCXCR4と呼ばれる7回膜貫通型でGタンパク質共役型ケモカインレセプターがそれぞれ見い出されており、これらのケモカインレセプターがHIVの感染成立・伝播に必須の役割  
20 を果たしていると考えられている。事実、度重なる暴露にもかかわらずHIV感染に抵抗性を示したヒトは、そのCCR5遺伝子がホモに欠失した変異をもっていたとの報告もある。したがって、CCR5拮抗物質は、新しい抗HIV薬となることが期待されている。

現在ケモカインレセプター拮抗剤としては、芳香族ウレア誘導体(J. Biol. Chem., 1998, 273, 10095-10098.), ベンズジアゼピン誘導体(特開平9-249570), サイクラム誘導体(Nat. Med., 1998, 4, 72-77.), スピロピペリジン誘導体(W098/25604, 25605.), アクリジン誘導体(W098/30218), キサンテン誘導体(W098/04554), ハロペリドール誘導体(J. Biol. Chem., 1998, 273, 15687-15692., W098/24325, 02151.), ベンズアゾシン系化合物(特開平9-25572), ベンズイミダゾ

ール誘導体 (W098/06703)、ピペラジンおよびジアゼピン誘導体 (W097/44329)、3 位二置換ピペリジン誘導体 (特開平9-249566)、4 位置換ピペリジン誘導体 (W099/04794)、置換ピロリジン誘導体 (W099/09984) 等が知られているが、現在までに CCR5 拮抗物質が AIDS の治療薬として開発された例は未だない。

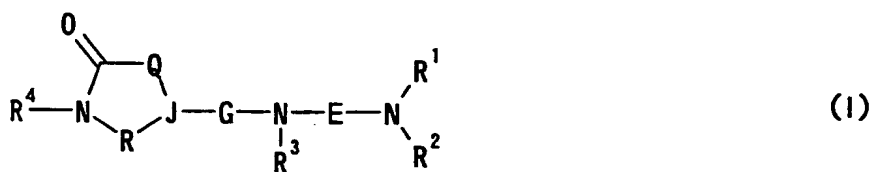
- 5 一方、ヘテロ原子含有環状化合物の中で、ピロリジノン誘導体の生理活性については、下記式 (I) で表される構造において、 $Q=CH_2$ 、 $R=CH_2$ 、 $J=CH$ 、 $G=CO$ 、 $R^3=H$  である化合物が、古くは植物生長調節または除草活性 (特開昭51-125745) が、さらには沈痛、消炎作用 (Chim. Ther., 1972, 7, 398-403) 等が報告されているが、ケモカインレセプター拮抗作用に関する報告は見受け
- 10 らず、 $R^3 \neq H$  である本願化合物についての記載は全く存在しない。

#### 発明の開示

- 本発明者らは、CCR5 拮抗作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記一般式 (I) で表わされる又はその塩が、優れた CCR5 拮抗作用を示すと
- 15 もに、ヒト末梢血単核球細胞への HIV 感染、特に AIDS の予防・治療薬として有用であること、さらに経口での吸収性が優れていることを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

1) 式：



20

- (式中、 $R^1$ は炭化水素基を、 $R^2$ は炭素数2以上の炭化水素基を示し、また $R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、 $R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^4$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、Eはオキシ基以外の置換基を有して
- 25 いてもよい2価の鎖状炭化水素基を、GはCOまたは $SO_2$ を、Jは窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、QおよびRはそれぞれ結合手または



置換基を有していてもよい2価の $C_{1-3}$ 鎖状炭化水素基を示す。)で表される化合物またはその塩。

2)  $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基で $R^2$ が $C_{2-6}$ アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基であるか、または $R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成しており、 $R^3$ が置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基で、 $R^4$ が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基で、Eがオキソ基以外の置換基を有していてもよい $C_{2-5}$ アルキレン基で、GがCOまたは $SO_2$ で、Jが窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基で、QおよびRがそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい $C_{1-3}$ アルキレン基である上記1)記載の化合物。

3)  $R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成している上記1)または2)記載の化合物。

4) 置換基を有していてもよい環がそれぞれ置換基を有していてもよい1-ピペリジニル基または1-ピペラジニル基である上記3)記載の化合物。

5) 1-ピペリジニル基または1-ピペラジニル基の置換基が(1)ベンゼン環にハロゲンを含めていてもよいフェニル- $C_{1-4}$ アルキル、(2)ヒドロキシを含めていてもよいジフェニルメチル、(3)ベンゼン環にハロゲンを含めていてもよいベンゾイル、(4)2-フェニルエテン-1-イル、(5)ハロゲンを含めていてもよいフェニル、(6)ヒドロキシ、(7)フェノキシまたは(8)ベンジルオキシである上記4)記載の化合物。

6) 置換基を有していてもよい環が置換基を有していてもよい1-ピペリジニル基である上記3)記載の化合物。

7) 1-ピペリジニル基の置換基がベンゼン環にハロゲンを含めていてもよいベンジル基である上記6)記載の化合物。

8)  $R^3$ が(1) $C_{1-6}$ アルキル基、(2) $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(3)ヒドロキシ基を含めていてもよいベンジル基、(4)ナフチルメチル基、(5)置換

基として①ハロゲンを有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル、②ハロゲンを有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ、③フェニル、④シアノ、⑤ベンジルオキシまたは⑥ハロゲン原子を有していてもよいフェニル基、(6)ナフチル基、(7)インダニル基または(8)テトラヒドロナフチル基である上記1)または2)記載の化合物。

9)  $R^3$ が置換基として $C_{1-4}$ アルキルもしくはハロゲンを有していてもよいフェニル基である上記1)または2)記載の化合物。

10) Eがヒドロキシを有していてもよい $C_{2-6}$ ポリメチレンである上記1)または2)記載の化合物。

11)  $R^4$ が(1)水素原子、(2)①ハロゲン、②ピリジル、③モルホリノ、④フリル、⑤エチニルまたは⑥ $C_{3-8}$ シクロアルキルを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル、(3)ベンゼン環に①ハロゲン、② $C_{1-4}$ アルキル、③ハロゲノ- $C_{1-4}$ アルキルまたは④ $C_{1-4}$ アルコキシを有していてもよいフェニル- $C_{1-4}$ アルキルまたは(4) $C_{3-8}$ シクロアルキルである上記1)または2)記載の化合物。

12)  $R^4$ が①置換基としてハロゲンまたはフリルを有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基または②ベンゼン環にハロゲンを有していてもよいベンジル基である上記1)または2)記載の化合物。

13)  $-N(R^1)R^2$ が置換基を有していてもよい1-ピペリジニル基、Eがトリメチレン基、 $R^3$ が置換基を有していてもよいフェニル基、GがCO、JがCHで、かつQおよびRがそれぞれメチレン基である上記(1)記載の化合物。

14)  $N$ -[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]- $N$ -(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、1-ベンジル- $N$ -[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ- $N$ -フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド、 $N$ -[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(2-クロロベンジル)-5-オキソ- $N$ -フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド、 $N$ -(3,4-ジクロロフェニル)- $N$ -{3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミドおよび $N$ -[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ- $N$ -フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-ピロリジンカ

ルボキサミドから選ばれた化合物またはその塩。

15) 上記1) 記載の化合物のプロドラッグ。

16) 上記1) 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物

。

5 17) ケモカインレセプター拮抗剤で上記16) 記載の組成物。

18) CCR5 拮抗剤で上記16) 記載の組成物。

19) HIVの感染症の予防・治療剤で上記16) 記載の組成物。

20) AIDSの予防・治療剤で上記16) 記載の組成物。

21) AIDSの病態進行抑制剤で上記16) 記載の組成物。

10 22) さらにプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤を組み合わせてなる上記19) 記載の組成物。

23) 逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、アバカビル、ネビラピン、デラビルジンまたはエファビレンツで上記22) 記載の組成物。

15 24) プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビル、アムプレナビルまたはネルフィナビルで上記22) 記載の組成物。

25) 上記(1) 記載の化合物またはそのプロドラッグとプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤とのHIVの感染症の予防・治療のための使用。

26) 式：



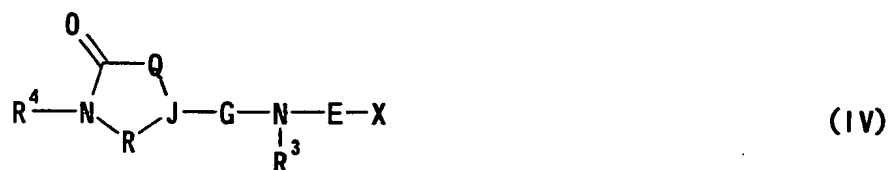
(式中の各記号は前記と同意義である。) で表わされる化合物またはその塩と式：



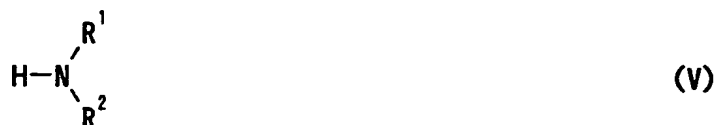
(式中、R<sup>5</sup>はカルボキシ基、またはスルホン酸基またはそれらの塩または反応性誘導体を示し、他の記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはそ

の塩とを反応させることを特徴とする式（I）で表される化合物またはその塩の製造法。

27) 塩基の存在下、式：



5 (式中、Xは脱離基を示し、他の記号は前記と同意義である。)で表される化合物またはその塩と式：



（式中の記号は前記と同意義である。）で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式（I）で表される化合物またはその塩の製造法、

10 28) 上記1) 記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするケモカイン受容体活性を抑制する方法、

29) ケモカイン受容体活性を抑制する薬剤の製造のための上記1) 記載の化合物の使用、  
に関する。

15  $R^1$ で示される炭化水素基としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。好ましくは脂肪族鎖式炭化水素基または脂環式炭化水素基である。

該脂肪族鎖式炭化水素基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が挙げられる。好ましくはア

20 ルキル基である。該アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、*n*-ヘプチル、1-  
25 -メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、*n*-オクチル、1-メチルヘプチル、

ノニル等の $C_{1-10}$ アルキル基（好ましくは $C_{1-6}$ アルキル等）等が挙げられる。該アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、  
5、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等が挙げられる。該アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、  
10、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基が挙げられる。

該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。好ましくはシクロアルキル基である。該シクロアルキル基としては、例えば  
15、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_{3-9}$ シクロアルキル（好ましくは $C_{3-8}$ シクロアルキル等）等、また1-インダニル、2-インダニルなどの縮合環が挙げられる。該シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロペンテン-1-  
20、イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。該シクロアルカンジエニル基としては、例えば2,4-シクロペンタンジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサンジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサンジエン-1-イル等の $C_4$   
25、 $C_6$ シクロアルカンジエニル基等が挙げられる。

該アリール基としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、4-インダニル、5-インダニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

$R^2$ で示される炭素数2以上の炭化水素基としては、 $R^1$ で示される炭化水素基のうち炭素数2以上のものが挙げられる。好ましくは $R^1$ で述べたもののうち、 $C_{2-6}$ アルキルおよび $C_{3-8}$ シクロアルキルである。

$R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成する場合、このような環としては、1個の窒素原子の他にさらに窒素原子、酸素原子、イオウ原子を含む環であってもよく、その例としてはたとえば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ホモピペリジニル、ヘプタメチレンイミノ、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどの単環、2-イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリル、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イルなどの縮合環、インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イルなどのスピロ環などの環状アミノ基が挙げられ、該環状アミノ基は該環上の化学的に可能な位置に1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有していてもよい。

該置換基としては、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、および一般式： $-YR^a$ （式中、 $R^a$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $Y$ は結合手（単結合）、 $-CR^bR^c-$ 、 $-COO-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-NR^b-$ 、 $-CS-NR^b-$ 、 $-CO-S-$ 、 $-CS-S-$ 、 $-CO-NR^b-CO-NR^c-$ 、 $-C(=NH)-NR^b-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-NR^b-CO-$ 、 $-NR^b-CS-$ 、 $-NR^b-CO-NR^c-$ 、 $-NR^b-CS-NR^c-$ 、 $-NR^b-CO-O-$ 、 $-NR^b-CS-O-$ 、 $-NR^b-CO-S-$ 、 $-NR^b-CS-S-$ 、 $-NR^b-C(=NH)-NR^c-$ 、 $-NR^b-SO_2-$ 、 $-NR^b-NR^c-$ 、 $-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-O-CS-$ 、 $-O-CO-O-$ 、 $-O-CO-NR^b-$ 、 $-O-C(=NH)-NR^b-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2-NR^b-$ 、 $-S-CO-$ 、 $-S-CS-$ 、 $-S-CO-NR^b-$ 、 $-S-CS-NR^b-$ 、 $-S-C(=NH)-NR^b-$ などを示し、 $R^b$ 、 $R^c$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基、スルホン酸由来のアシル基、カル

ボン酸由来のアシル基等を示す) で表される基などが挙げられる。

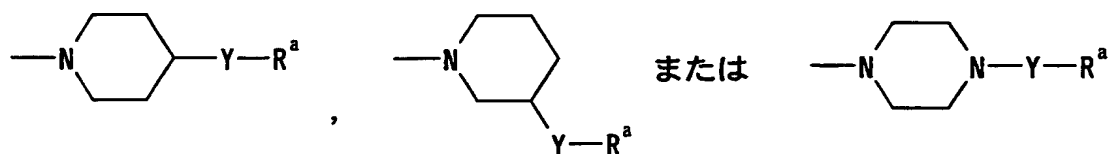
$R^a$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基の「炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。これらの脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基としては

- 5  $R^1$ で示される脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基として述べたものがそれぞれ挙げられる。また該炭化水素基の置換基としては、後述の  $R^3$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基として述べたものが挙げられる。

- 前記  $R^a$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、後述の  $R^3$   
 10 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。  
 前記  $R^b$ および  $R^c$ で示される置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有し  
 15 ていてもよいアリールスルホニル基としては後述の  $R^3$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基としてのべたものが挙げられる。

$R^1$ および  $R^2$ としては、両者が結合して窒素原子と共に置換基を有していてもよい複素環を形成しているのが好ましい。

- 20 さらに好ましくは、 $NR^1R^2$ が式：



(式中、Yおよび  $R^a$ は前記と同意義である) で示される基のときである。ここで、Yと  $R^a$ は前記と同意義を示すが、 $R^a$ は特に置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基が好ましい。

- 25  $YR^a$ としては置換基を有していてもよいベンジル基が特に好ましい。

また  $NR^1R^2$ としては置換基を有していてもよい4-ベンジル-1-ピペリジニル基が特に好ましい。

R<sup>3</sup>で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における炭化水素基としてはR<sup>1</sup>で示される炭化水素基と同様なものが挙げられ、なかでもC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、アリール基が好ましい。これらの例もR<sup>1</sup>で述べたものが挙げられる。

- 5 R<sup>3</sup>で示される置換基を有していてもよい複素環基における複素環基としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が
- 10 挙げられる。

- 該芳香族複素環基としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基）及び芳香族縮合複素環基〔例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-
- 15
- 20
- 25



a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等の8~12  
員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複  
素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単  
環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）]などが挙げ  
5 られる。

該非芳香族複素環基としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタ  
ニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジ  
ニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル  
等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）  
10 の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。

$R^3$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基および $R^3$   
で示される置換基を有していてもよい複素環基における置換基としては、例え  
ば置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル  
基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリー  
15 ル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基  
、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基、置  
換基を有していてもよいイミドイル基、置換基を有していてもよいアミジノ基、  
置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、エス  
テル化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイ  
20 ル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、置換基を有していてもよ  
いスルファモイル基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好  
ましくは塩素、臭素等）、シアノ基、ニトロ基、カルボン酸由来のアシル基、置  
換基を有していてもよいアルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよいア  
ルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルフィニル基、置換  
25 基を有していてもよいアリールスルホニル基等が挙げられ、これらの任意の置換  
基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していても  
よい。

置換基としての「置換基を有していてもよいアリール基」におけるアリール基  
としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフ

チレニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が挙げられる。ここで、アリール基の置換基としては、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換していてもよい。

置換基としての「置換基を有していてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の $C_{3-7}$ シクロアルキル基等が挙げられる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。ここで、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル等の $C_{1-6}$ アルキル等が挙げられる。ここで、アルキル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチ

ル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等が挙げられる。ここで、アルケニル基の置換基としては、前記した「置換基を有して

5 いてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、

10 4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基が挙げられる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子

15 等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、

20 ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基）及び芳香族縮合複素環基〔例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリ

25

ル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）などが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としては、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等）等が挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアミノ基」、「置換基を有していてもよいイミドイル基」、「置換基を有していてもよいアミジノ基」、「置換基を有していてもよい水酸基」及び「置換基を有していてもよいチオール基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アシル基（例えば $C_{1-6}$ アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル等）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル等）、 $C_{3-14}$ 、アリール

スルホニル（例えばベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）等が挙げられるが、置換基としての「置換基を有していてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換基を有していてもよいイミドイル基（例えば、 $C_{1-6}$ アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等）などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの他、N-モノ置換カルバモイル基及びN, N-ジ置換カルバモイル基が挙げられる。

「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル基等）、複素環基（例えば前記した $R^3$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基としての「複素環基」と同様のもの等）等が挙げられる。該低級アルキル基、シク

ロアルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基〔該アミノ基は、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等）等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換基を有していてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換基を有していてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個（好ましくは1又は2個）置換しているのが好ましい。

「*N,N*-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「*N*-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル基等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒にあって環状アミノ基を形成する場合もあり、このような場合の環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペ

- ラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいカルバモイル基」の置換基と同様のものが挙げられる。

- 10 「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイルの他、N-モノ置換スルファモイル基及びN, N-ジ置換スルファモイル基が挙げられる。

- 「N-モノ置換スルファモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基としては、N-モノ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

「N, N-ジ置換スルファモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基としては、N, N-ジ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

- 「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては遊離のカルボキシル基の他、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

- 「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル基等が好ましい。

「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1

ーナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等の $C_{7-12}$ アリールオキシカルボニル基等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル基等  
5 (好ましくは、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ アルコキシカルボニルなど)が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル基」、「アラルキルオキシカルボニル基」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモイル基の置換基の例としてのアリール基、アラルキル基の置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用いられる。  
10

置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」としては、水素原子又は前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等のアシルが挙げ  
15 られる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキルスルフィニル基」及び「置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基」におけるアルキルとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等の低級アルキル基が挙げられ  
20 る。

置換基としての「置換基を有していてもよいアリールスルフィニル基」及び「置換基を有していてもよいアリールスルホニル基」におけるアリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が挙げられる。

これらのアルキル、アリールの置換基としては、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換して



いてもよい。

- $R^4$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基は $R^3$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基と同様なものが挙げられ、また $R^4$ で示される置換基を有していてもよい複素環基は $R^3$ で示される置換基を有していてもよい複素環基と同様なものが挙げられる。

- Eで示されるオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基における2価の鎖状炭化水素基としては例えば、メチレン、エチレン等の $C_{1-6}$ アルキレン、エテニレン等の $C_{2-6}$ アルケニレン、エチニレン等の $C_{2-6}$ アルキニレン等が挙げられる。好ましいものは $C_{1-5}$ アルキレンであり、もっとも好ましいものはトリメチレンである。

- 該2価の炭化水素基の置換基は、オキソ基以外のものであればよく、その具体例としては、たとえば、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基もしくはチオカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール（メルカプト）基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素など）、ニトロ、シアノなどが挙げられる。
- 置換基の数が1～3であってもよい。これらの置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、エステル化基を有していてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基もしくはチオカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール（メルカプト）基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基は、前記 $R^3$ で示される置換基を有していてもよい複素環基における置換基として述べたものと同様なものが挙げられる。

Jで示される置換基を有していてもよいメチン基における置換基としては前

記 $R^3$ で示される置換基を有していてもよい複素環基における置換基として述べたものと同様なものが挙げられる。

QおよびRで示される置換基を有していてもよい2価の $C_{1-3}$ 鎖状炭化水素基における2価の $C_{1-3}$ 鎖状炭化水素基としては、Eで示されるオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基における2価の鎖状炭化水素基のうち、炭素数1~3のものが挙げられる。

QおよびRで示される置換基を有していてもよい2価の $C_{1-3}$ 鎖状炭化水素基における置換基としては、Eで示されるオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基における置換基と同様なものが挙げられる。

10  $R^5$ で示されるカルボキシ基またはスルホン酸基の塩としては、たとえばナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属との塩、たとえばカルシウム、マグネシウム、ストロンチウムなどのアルカリ土類金属との塩の他、アンモニウム塩などが挙げられる。

$R^5$ で示されるカルボキシ基の反応性誘導体としてはたとえば酸ハライド、酸  
15 アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステルなどの反応性誘導体がアシル化反応に供される。酸ハライドとしてはたとえば酸クロライド、酸ブロマイドなどが、混合酸無水物としてはモノ $C_{1-6}$ アルキル炭酸混合酸無水物（たとえば遊離酸とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ（p-ニトロベンジル）炭酸、モノアリル炭酸などとの混合酸無水物）、  
20  $C_{1-6}$ 脂肪族カルボン酸混合酸無水物（たとえば遊離酸と酢酸、トリクロロ酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸などとの混合酸無水物）、  
 $C_{7-12}$ 芳香族カルボン酸混合酸無水物（たとえば遊離酸と安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸などとの混合酸無水物）、有機スルホン酸混合酸無水物（たとえば遊離酸とメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの混合酸無水物）などが、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド〔たとえば遊離酸とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾールなどとの酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物は $C_{1-}$

6 アルキル基（例、メチル、エチル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素等）、オキシ基、チオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ等）などで置換されていてもよい。）などがあげられる。

- 5 活性エステルとしては $\beta$ -ラクタムおよびペプチド合成の分野でこの目的に用いられるものはすべて利用でき、たとえば有機リン酸エステル（たとえばジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステルなど）のほか

-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシンイミドエステル、N-

10 ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステルなどがあげられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物とのエステル〔たとえば2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステルなどで、これらの複素環は $C_{1-6}$ アル

15 キル基（例、メチル、エチル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素等）、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ等）などで置換されていてもよい。〕が挙げられる。

- $R^5$ で示されるスルホン酸基の反応性誘導体としてはたとえばスルホニルハライド（例、スルホニルクロライド、スルホニルブルマイドなど）、スルホニルアジド、それらの酸無水物などが挙げられる。
- 20

- Xで示される脱離基としては、たとえばハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-
- 25 ートルエンスルホニルオキシなど）などが挙げられる。

本発明の式（I）で表わされる化合物の塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p

ートルエンスルホン酸塩など)等のほか、塩基との塩(たとえば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩)を形成していてもよい。

尚、一般式(I)で表わされる化合物またはその塩は水和物であってもよく、以下、塩、水和物も含め化合物(I)と称する。

化合物(I)のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物をいう。

化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(I)が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I)がカルボキシル基を有する場合該カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発

」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

化合物(I)のプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、化合物(I)のプロドラッグがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等)や有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等)などとの塩が挙げられる。

化合物(I)のプロドラッグがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸(例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

また、化合物(I)のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

化合物(I)は分子内に1ないしそれより多い不斉炭素を有する場合があるが、これら不斉炭素に関しR配置、S配置のいずれも本発明に包含される。

本明細書において特に断らない限り、低級アルキル基、低級アルコキシ基等で示す「低級」とは炭素数1-6の鎖状、分枝状、または環状の炭素鎖を意味する。

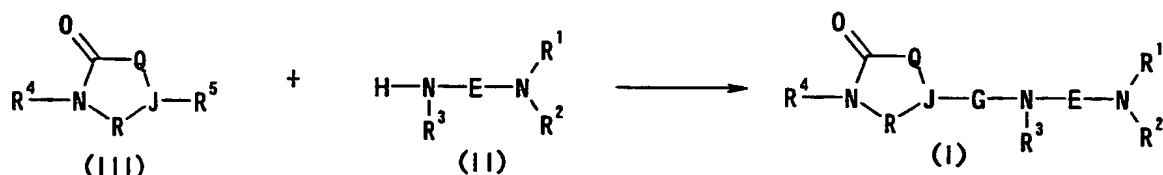
式(II)~(VI)で表される化合物において、塩基性基または酸性基を有する化合物はそれぞれ酸付加塩との塩または塩基との塩を形成しうる。これらの酸付加塩および塩基との塩は前記式(I)で表される化合物の塩として述べたものと同様のものが挙げられる。以下それぞれの式で表される化合物をその塩を含めて化合物(式の符号)と略す。たとえば式(II)で表される化合物およびその塩を

単に化合物 (II) という。

化合物 (I) は、例えば以下に示される方法等によって製造される。

#### 製造法 1

- 下式で示すとおり、化合物 (II) と化合物 (III) とを反応させることにより  
5 化合物 (I) を製造することができる。



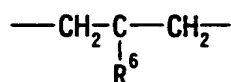
(式中、各記号は前記と同意義である。)

- この反応は、通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該溶媒としては、たとえばエーテル系溶媒（例、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシ  
10 エタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、ハロゲン系溶媒（例、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなど）、芳香族系溶媒（例、トルエン、クロロベンゼン、キシレンなど）、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルミルアミド (DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中  
15 もアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。この反応は通常化合物 (II) に対し、化合物 (III) 1 ないし 5 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量反応させることにより行われる。反応温度は -20℃ から 50℃、好ましくは 0℃ ないし室温であり、反応時間は通常 5 分間から 100 時間である。またこの反応においては塩基を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合  
20 もある。該塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩、有機酸塩などがあげられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましい。有機塩基としてはトリエチルアミンなどの 3 級アミン類が好ましい。  
25 該反応性誘導体には酸無水物、酸ハライド（例えば酸クロリド、酸ブロミド）、活性エステルなどがあげられ、中でも酸ハライドが好ましい。該塩基の使用量は、化合物 (II) に対し、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量であ

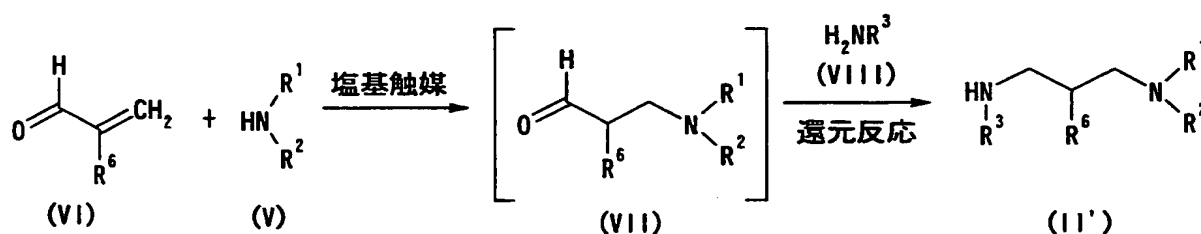
る。

- カルボン酸からアシル化する場合には、不活性溶媒中（例えば、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル）、化合物（II）1当量に対し1ないし1.5当量のカルボン酸とを1ないし1.5当量のジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）などの脱水縮合剤存在下反応させることにより行われる。この反応は通常室温下に行われ、反応時間は0.5ないし24時間である。

この方法において用いられる化合物（II）において、Eで示されるオキソ基以外の基で置換されていてもよい2価の鎖状炭化水素基が式：



- （式中、 $\text{R}^6$ はオキソ基以外の置換基を示す。）で表される基である場合、たとえば、Synthetic Comm., 1991, 20, 3167-3180. に記載の方法によって製造することができる。すなわち、アミンアミド類の不飽和結合に対する付加反応を利用して、つぎの方法によって製造することができる。



- （式中、各記号は前記と同意義である。）

$\text{R}^6$ で示されるオキソ基以外の置換基は、Eで示されるオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基におけるオキソ基以外の置換基を意味する。

- アクロレイン誘導体（VI）と化合物（V）を反応させ、ついで生成物に還元条件下化合物（VIII）を反応させることにより得ることができる。化合物（VI）と化合物（V）の反応は通常反応に不活性な溶媒中塩基の存在下に行われる。該塩基としては1）強塩基例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物（例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類（例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシ

ルアミド、リチウムヘキサメチルシラジド、ナトリウムヘキサメチルシラジド、カリウムヘキサメチルシラジドなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなど）など、2) 無機塩基例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）など、3) 有機塩基等例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU（1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕-7-ウンデセン）、DBN（1, 5-ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕ノン-5-エン）などのアミン類あるいはピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などが挙げられる。該溶媒としては、前記化合物（II）と化合物（III）との反応において述べた溶媒が挙げられ、これらを単独または混合して用いることができる。この反応において化合物（VII）が得られる。

化合物（VII）と化合物（VIII）との反応における還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。これらの還元剤の使用量は化合物（VII）に対し通常1～10当量、好ましくは1～4当量である。反応温度は-20～50℃、好ましくは0℃～室温であり、反応時間は0.5～24時間である。

接触還元法は触媒量のラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素などの金属接触と不活性溶媒中（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*t*-ブタノール等のアルコール性溶媒）、室温ないし100℃、水素圧が1気圧から100気圧において、1ないし48時間反応させることにより得られる。

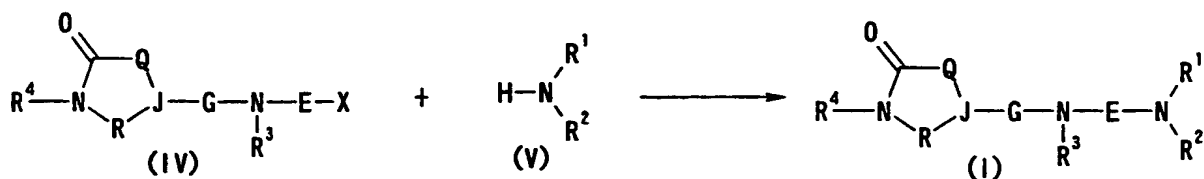
この方法において用いられる化合物（II）はたとえばChem. Pharm. Bull. 47(1) 28-36 (1999)、特開昭56-53654などに記載の方法またはそれらに準じた方法により製造することができる。



この方法において用いられる化合物 (III) はたとえば J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1415., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4549. や J. Org. Chem., 1956, 21, 1087. などに記載の方法またはそれらに準じた方法により製造することができる。

## 5 製造法 2

下式で示すとおり、化合物 (IV) と化合物 (V) とを反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。



(式中、各記号は前記と同意義である。)

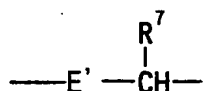
- 10 この反応は例えば、オーガニックファンクショナルグループプレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 記載の方法に準じて行うことができる。

- この反応は通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該性溶媒としてアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アセトニトリル、N
- 15 , N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド (DMSO) などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、アセトン、エタノールなどが好ましい。反応温度は通常室温ないし 100℃、好ましくは室温ないし 50℃であり反応時間は通常 0.5 ないし 1 日である。この反応は通常は化合物 (IV) に
- 20 対し 1 ないし 3 当量の塩基を加えるが、必ずしも必須ではない。該塩基としては、上記化合物 (II) と化合物 (III) との反応に用いた塩基を用いることができる。

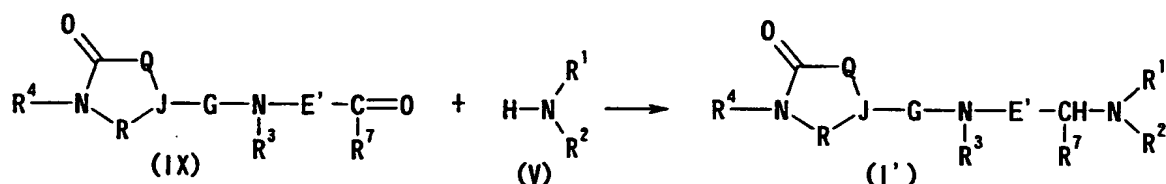
この反応において原料として用いられる化合物 (IV) は化合物 (III) を原料にして公知の一般的方法により合成することができる。

## 25 製造法 3

化合物 (I) 中、E が式：



(式中、E' はEから炭素1個を減じた基を、R' は水素原子または炭化水素基を示す。) で表される化合物は、下式で示すとおり、式 (IX) で表される化合物と式 (V) で表される化合物とを還元条件下反応させることによって製造することができる。



(式中、各記号は前記と同意義である。)

E'で示されるEから炭素1個を減じた基は、オキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基であって、Eから炭素1個を減じた基である。

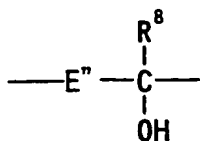
10 R<sup>7</sup>で示される炭化水素基としては、Eで示されるオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基におけるオキソ基以外の置換基として述べた、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基のうち、それぞれ無置換のアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基を意味する。

この反応は化合物 (IX) と化合物 (V) とを通常適当な溶媒 (例、水、アルコール系、エーテル系、ハロゲン系、アセトニトリル、これらの 2 種以上の混合溶媒等) 中、必要により、酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸性物質を添加し、アルキル基にカルボニル基が付加した化合物 (1 ~ 5 当量、好ましくは 1 ~ 1.5 当量) と、還元剤の存在下に行われる。該還元剤およびその他の条件は製造法 1 記載の方法が利用できる。

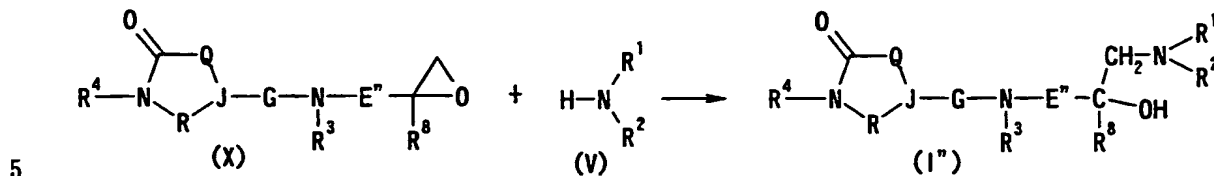
この反応において原料として用いられる化合物 (IV) は化合物 (III) を原料にして公知の一般的方法で製造することができる。

### 製造法 4

25 化合物 (I) 中、E が式：



(式中、E'' はEから炭素2個を減じた基を示し、R<sup>8</sup>は炭化水素基を示す。)  
で表される化合物は、式(X)で表される化合物と式(V)で表される化合物とを反応させることによって製造することができる。



(式中各記号は前記と同意義である。)

E''で示されるEから炭素2個を減じた基は、オキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基であって、Eから炭素2個を減じた基である。  
R<sup>8</sup>で示される炭化水素基としては、R<sup>7</sup>で示される炭化水素基として述べたものが挙げられる。

10

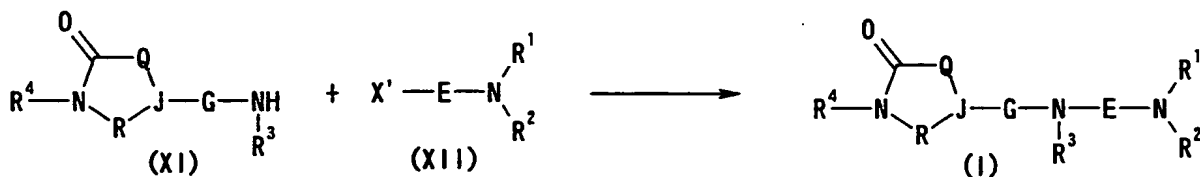
この反応は溶媒の存在下または不存在下に行われる。該溶媒としては前記化合物(II)と化合物(III)との反応において述べたものを挙げる事ができる。  
この反応においては反応を加速するために、ルイス酸たとえば無水塩化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化鉄(II)、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化コバルト塩化銅(II)、三フッ化ホウ素エーテレート等または前記の該塩基類を触媒として行うことができる。反応温度は通常-40℃~180℃である。

15

この反応において原料化合物として用いられる化合物(X)は化合物(III)を原料にして公知の一般的方法で製造することができる。

#### 製造法5

20 化合物(XI)と化合物(XII)とを反応させて、化合物(I)を製造することができる。



(式中、X'は脱離基を示し、他の記号は前記と同意義である。)

X' で示される脱離基としては、Xで示される脱離基として述べたものが挙げられる。

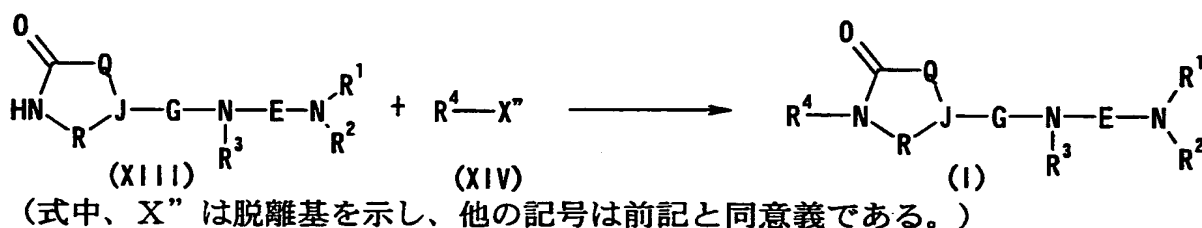
この反応は製造法2の方法に準じて行うことができる。

この反応において原料として用いられる化合物(XII)は化合物(V)から公知  
5 一般的な方法を用いて製造することができる。

この反応において原料として用いられる化合物(XI)は化合物(III)と化合物(VIII)とを製造法1の方法に準じて反応させることにより製造することができる。

#### 製造法6

10 下式で示すとおり、化合物と化合物(XIV)を反応させることにより化合物(I)を製造することができる。



この反応は、上記製造法2に準じて行うことができる。またX''で示される脱離  
15 基としては、Xで示される脱離基として述べたものが挙げられる。

本発明の化合物(I)は、他のHIVの感染症の予防・治療剤(特に、AIDSの予防・治療剤)と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、HIVの感染症の予防・治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品(例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤  
20 などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品(例えば

、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど）なども本発明の医薬組成物含まれる。

5 本発明の化合物（I）と組み合わせて用いられる、他のH I Vの感染症の予防・治療剤の具体的な例としては、ジドブジン（zidovudine）、ジダノシン（didanosine）、ザルシタビン（zalcitabine）、ラミブジン（lamivudine）、スタブジン（stavudine）、アバカビル（abacavir）、アデフォビル（adefovir）、アデフォビル ジピボキシル（adefovir dipivoxil）、フォジブジン チドキシ  
10 シル（fozivudine tidoxil）などの核酸系逆転写酵素阻害剤；ネビラピン（nevirapine）、デラビルジン（delavirdine）、エファビレンツ（efavirenz）、ロビリド（loviride）、イムノカル（immunocal）、オルチプラズ（oltipraz）などの非核酸系逆転写酵素阻害剤（イムノカル（immunocal）、オルチプラズ（oltipraz）などのように抗酸化作用を有する薬剤も含む）；サキナビル（  
15 saquinavir）、リトナビル（ritonavir）、インジナビル（indinavir）、ネルフィナビル（nelfinavir）、アンプレナビル（amprenavir）、パリーナビル（palinavir）、ラシナビル（lasinavir）などのプロテアーゼ阻害剤；などが挙げられる。

核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ジドブジン（zidovudine）、ジダノシン（didanosine）、ザルシタビン（zalcitabine）、ラミブジン（lamivudine）、スタ  
20 ブジン（stavudine）などが好ましく、非核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ネビラピン（nevirapine）、デラビルジン（delavirdine）などが好ましく、プロテアーゼ阻害剤としては、サキナビル（saquinavir）、リトナビル（ritonavir）、インジナビル（indinavir）、ネルフィナビル（nelfinavir）などが好ましい。

25 本発明の化合物（I）は、上記したプロテアーゼ阻害剤、核酸系逆転写酵素阻害剤などの他、例えば、T細胞指向性H I V-1のセカンドレセプターであるC X C R 4の拮抗剤（例、AMD-3100など）、H I V-1の表面抗原に対する抗体やH I V-1のワクチンとも組み合わせて用いることができる。

本発明の化合物（I）は、C C R拮抗作用、とりわけ強いC C R 5拮抗作用を

有するので、人における種々のH I Vの感染症、例えばA I D Sの予防ならびに治療のために使用される。本発明の化合物 (I) は、低毒性で安全に使用することができる。

本発明の化合物 (I) は、C C R 5 拮抗剤として、例えばA I D S 予防治療剤  
5 およびA I D S の病態進行抑制剤として使用することができる。

化合物 (I) の1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人 (体重50Kg) 1人当たり活性成分〔化合物 (I) 〕として約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10～300mgであり、とりわけ好ましくは約15～15  
10 0mgであり、1日当たり1回又は2から3回にわけて投与する。

また、化合物 (I) と逆転写酵素阻害剤または／およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる場合、逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤の投与量は、例えば通常の投与量の約1／200ないし1／2以上、約2ないし3倍以下の範囲で適宜選択される。さらに、2種またはそれ以上の薬剤を組み合わせる  
15 用いる場合に、ある1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の投与量は例えば以下に示すとおりである。

20 ジドブジン：100mg  
ジダノシン：125～200mg  
ザルシタピン：0.75mg  
ラミブジン：150mg  
スタブジン：30～40mg  
25 サキナビル：600mg  
リトナビル：600mg  
インジナビル：800mg  
ネルフィナビル：750mg

また、化合物 (I) と逆転写酵素阻害剤または／およびプロテアーゼ阻害剤と

を組み合わせて用いる場合の具体的な実施態様を以下に示す。

①成人（体重 50 Kg）1人当たり、化合物（I）約 10～300 mg を、ジド  
ブジン約 50～200 mg と併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は  
、それぞれ同時に投与してもよく、また 12 時間以内の時間差をおいて投与して  
もよい。

②成人（体重 50 Kg）1人当たり、化合物（I）約 10～300 mg を、サキ  
ナビル約 300～1200 mg と併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬  
物は、それぞれ同時に投与してもよく、また 12 時間以内の時間差をおいて投与  
してもよい。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例、参考例、実験例、製剤例を示し、本願発明をさらに詳しく説明  
する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない

以下に記載の遺伝子操作法は、成書（Maniatis ら、モレキュラー・クローニ  
ング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年）に記載されている方法も  
しくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

#### 実施例1

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-  
3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例3で得られた化合物(400mg, 純度<sup>1</sup>H NMRより80%)、4-ベンジルピペリジン  
(0.239ml, 1.4mmol)、ヨウ化カリウム(225mg, 1.4mmol)、炭酸カリウム(282mg,  
2.0mmol)、アセトニトリル(20ml)の混合物を100℃で24時間攪拌した。反応液を  
減圧濃縮し残留物に水(15ml)を加え酢酸エチル(30ml×3)で抽出した。有機層を  
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー  
(シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1)に付した。目的画分を減圧  
濃縮後、残留物をジエチルエーテルに溶解し、1N塩化水素(ジエチルエーテル溶  
液, 2ml)を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧  
乾燥して表題化合物(282mg, 0.6mmol, 収率44%)を吸湿性の淡黄色アモルファス

として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.35-1.65 (2H, m), 1.75-2.1 (5H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=8.7$ , 17.7Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.63 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.77 (3H, s), 2.8-3.0 (2H, m), 3.0-3.7 (7H, m), 3.75-3.9 (2H, m), 7.2-7.45 (7H, m), 7.45-7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.69; H, 7.78; Cl, 7.40; N, 8.77. Found: C, 67.58; H, 7.75; Cl, 7.17; N, 8.59.

### 実施例2

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-[3-(1-ピペリジニル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

ピペリジンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率48%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.3-2.1 (8H, m), 2.46 (1H, dd,  $J=9.0$ , 17.2Hz), 2.66 (1H, dd,  $J=6.0$ , 17.2Hz), 2.75-3.2 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.2-3.65 (3H, m), 3.42 (1H, t,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 3.57 (1H, dd,  $J=5.5$ , 10.0Hz), 3.75-3.95 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.5-7.7 (3H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.63; H, 7.99; Cl, 9.24; N, 10.96. Found: C, 62.63; H, 7.80; Cl, 9.19; N, 10.99.

### 実施例3

N-{3-[シクロヘキシル(メチル)アミノ]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

N-メチルシクロヘキシルアミンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率12%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.0-2.1 (12H, m), 2.47 (1H, dd,  $J=9.7$ , 17.1Hz), 2.65 (1H, dd,  $J=6.1$ , 17.1Hz), 2.78 (3H+3H, s), 3.0-3.5 (4H, m), 3.43 (1H, t,  $J=9.7\text{Hz}$ ), 3.57 (1H, dd,  $J=5.4$ , 9.7Hz), 3.7-4.0 (2H, m), 7.3-7.45 (2H, m), 7.5-7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.56; H, 8.50; Cl, 8.39; N, 9.95. Found: C, 62.46; H, 8.48; Cl, 8.34; N, 9.86.



## 実施例4

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-[3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

- 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理  
5 を行い表題化合物を得た。収率39%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2.0-2.2 (2H, m), 2.44 (1H, dd,  $J=9.8, 16.8\text{Hz}$ ), 2.55-2.75 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.1-3.7 (9H, m), 3.75-4.0 (2H, m), 4.45 (2H, s), 7.15-7.45 (6H, m), 7.45-7.7 (3H, m).

- Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.37; H, 7.25; Cl, 7.92; N, 9.38.  
10 Found: C, 64.35; H, 7.08; Cl, 7.49; N, 9.33.

## 実施例5

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-[3-(1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

- 1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピンを用いて実施例1と同様の反応と  
15 精製処理を行い表題化合物を得た。収率33%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.9-2.15 (2H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=9.5, 17.9\text{Hz}$ ), 2.65 (1H, dd,  $J=5.7, 17.9\text{Hz}$ ), 2.76 (3H, s), 2.95-3.4 (9H, m), 3.41 (1H, t,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 3.56 (1H, dd,  $J=5.3, 9.8\text{Hz}$ ), 3.6-3.95 (4H, m), 6.62 (2H, s), 7.28 (4H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.65 (3H, m).

- Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.32; H, 6.79; N, 8.00. Found: C, 66.23; H, 6.71; N, 7.95.

## 実施例6

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-[3-(4-フェニル-1-ピペリジニル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

- 4-フェニルピペリジン塩酸塩を用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い  
25 表題化合物を得た。収率42%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.7-2.3 (6H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=9.0, 17.3\text{Hz}$ ), 2.65 (1H, dd,  $J=5.7, 17.3\text{Hz}$ ), 2.77 (3H, s), 2.8-4.0 (12H, m), 6.67 (2H, s), 7.25-7.65 (10H, m).

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{33}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.8H_2O$ : C, 65.51; H, 7.07; N, 7.64. Found: C, 65.53; H, 6.97; N, 7.65.

#### 実施例7

- 5 *N*-[3-(4-アセトアミド-4-フェニル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン塩酸塩を用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率40%。

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.85-2.8 (8H, m), 2.07 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.1-3.7 (9H, m), 3.7-4.0 (2H, m), 7.25-7.7 (10H, m).

- 10 Anal. Calcd for  $C_{28}H_{36}N_4O_3 \cdot HCl \cdot 1.4H_2O$ : C, 62.48; H, 7.45; Cl, 6.59; N, 10.41. Found: C, 62.56; H, 7.23; Cl, 7.02; N, 10.11.

#### 実施例8

*N*-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

- 15 インデン-1-スピロ-4'-ピペリジンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率43%。

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.45-1.65 (2H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.3-2.55 (3H, m), 2.67 (1H, dd,  $J=6.2, 17.2Hz$ ), 2.77 (3H, s), 3.2-3.45 (5H, m), 3.42 (1H, t,  $J=9.8Hz$ ), 3.59 (1H, dd,  $J=5.4, 9.8Hz$ ), 3.65-3.8 (2H, m), 3.8-3.95 (2H, m),  
20 6.63 (2H, s), 6.97 (1H, d,  $J=5.8Hz$ ), 7.02 (1H, d,  $J=5.8Hz$ ), 7.25-7.7 (9H, m).

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{33}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1.0H_2O$ : C, 66.53; H, 6.80; N, 7.27. Found: C, 66.60; H, 6.62; N, 7.30.

#### 実施例9

- 25 *N*-(3-{4-[ヒドロキシ(ジフェニル)メチル]-1-ピペリジニル}プロピル)-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

4-[ヒドロキシ(ジフェニル)メチル]ピペリジンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率51%。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.35-2.55 (12H, m), 2.6-2.8 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.8-3.15

(3H, m), 3.17 (1H, t,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 3.55-3.8 (3H, m), 7.05-7.55 (15H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 73.88; H, 7.55; N, 7.83. Found: C, 73.81; H, 7.58; N, 7.83.

#### 実施例10

- 5 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 2塩酸塩

1-ベンジルピペラジンをを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率51%。

- 10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.9-2.1 (2H, m), 2.44 (1H, dd,  $J=9.2, 17.1\text{Hz}$ ), 2.64 (1H, dd,  $J=6.5, 17.1\text{Hz}$ ), 2.76 (3H, s), 3.15-3.7 (13H, m), 3.7-4.0 (2H, m), 4.38 (2H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.65 (8H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 59.02; H, 7.31; Cl, 13.40; N, 10.59. Found: C, 59.00; H, 7.34; Cl, 13.36; N, 10.49.

#### 実施例11

- 15 1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-*N*-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド

- 20 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド (463mg, 1.1mmol) をメタノール (10ml) に溶解し、水酸化パラジウム-炭素 (20%, 93mg) を加えて室温で16時間、水素雰囲気下撹拌した。不溶物を濾別し、不溶物をメタノールで洗浄した。濾液を減圧濃縮して表題化合物 (364mg, 1.1mmol, 収率99%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.6-1.85 (2H, m), 2.15-2.6 (9H, m), 2.6-2.9 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.95-3.2 (1H, m), 3.19 (1H, t,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 3.64 (1H, dd,  $J=6.8, 8.9\text{Hz}$ ), 3.65-3.8 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.3-7.55 (3H, m).

- 25 実施例12

*N*-[3-(4-ベンゾイル-1-ピペラジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

実施例11で得られた化合物 (192mg, 0.56mmol)、トリエチルアミン (0.101ml, 0.72mmol) を THF (5ml) に溶解し、氷冷下で塩化ベンゾイル (0.078ml, 0.67mmol) を

加えて同温度で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し飽和重曹水(15ml)を加え酢酸エチルで(30ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1→4/1)に付した。目的画分を減圧濃縮しN-[3-(4-ベンゾイル-1-ピペラジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド(221mg, 0.49mmol)を得た。得られた化合物をメタノールに溶解し、フマル酸(57mg, 0.49mmol)を加えて減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(228mg, 0.40mmol, 収率72%)を吸湿性の淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.9-2.15 (2H, m), 2.44 (1H, dd, J=9.0, 17.6Hz), 2.65 (1H, dd, J=6.0, 17.6Hz), 2.76 (3H, s), 3.1-4.0 (15H, m), 6.63 (2H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.65 (8H, m).

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0.9H<sub>2</sub>O: C, 62.03; H, 6.56; N, 9.65. Found: C, 61.97; H, 6.36; N, 9.35.

#### 15 実施例13

N-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩を用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56-1.90 (6H, m), 1.97-2.44 (5H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.85-3.26 (5H, m), 3.58-3.80 (3H, m), 7.06-7.20 (4H, m), 7.34-7.53 (3H, m), 7.95 (2H, dd, J=5.1, 8.8Hz).

#### 実施例14

N-{3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44-1.95 (7H, m), 2.03-2.91 (10H, m), 2.97-3.25 (3H, m), 3.60-3.84 (3H, m), 7.13-7.54 (9H, m).

## 実施例15

*N*-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

- 1- (4-フルオロフェニル) ピペラジンをを用いて実施例1と同様の反応と精製処理  
5 を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56-1.87 (2H, m), 2.16-2.84 (11H, m), 2.93-3.26 (6H, m),  
3.56-3.84 (3H, m), 6.69-7.21 (6H, m), 7.29-7.52 (3H, m).

## 実施例16

- N*-{3-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-  
10 *N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-(ジフェニルメチル) ピペラジンをを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を  
行い表題化合物を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-1.86 (2H, m), 2.12-2.50 (11H, m), 2.58-2.80 (4H, m),  
2.94-3.21 (2H, m), 3.55-3.77 (3H, m), 4.19 (1H, s), 7.07-7.30 (8H, m),  
15 7.33-7.50 (7H, m).

## 実施例17

*N*-{4-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]ブチル}-1-メチル-5-オキソ-  
*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

- 参考例4で得られた化合物と4-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジン塩酸塩を用  
20 いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39-1.64 (4H, m), 1.71-2.43 (9H, m), 2.60-2.80 (4H, m),  
2.86-3.27 (5H, m), 3.59-3.68 (3H, m), 7.06-7.20 (4H, m), 7.35-7.53 (3H, m),  
7.97 (2H, dd, J=5.5, 8.9Hz).

## 実施例18

- N*-{4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]ブチル}-1-メチル-  
25 -5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例4で得られた化合物と4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン  
を用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42-1.93 (7H, m), 1.97-2.52 (7H, m), 2.56-2.89 (6H, m),

2. 95-3. 25 (2H, m), 3. 55-3. 81 (3H, m), 7. 07-7. 20 (2H, m), 7. 23-7. 56 (7H, m).

#### 実施例19

*N*-{4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]ブチル}-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

- 5 参考例4で得られた化合物と1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンをを用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 46-1. 64 (4H, m), 2. 23 (1H, dd, J=9. 2, 16. 9Hz), 2. 33-2. 46 (2H, m), 2. 53-2. 80 (8H, m), 3. 00-3. 24 (6H, m), 3. 60-3. 80 (3H, m), 6. 81-7. 02 (4H, m), 7. 11-7. 20 (2H, m), 7. 35-7. 53 (3H, m).

#### 10 実施例20

*N*-{4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]ブチル}-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例4で得られた化合物と1-(ジフェニルメチル)ピペラジンをを用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 35-1. 62 (4H, m), 2. 08-2. 53 (11H, m), 2. 58-2. 80 (4H, m), 2. 93-3. 22 (2H, m), 3. 54-3. 77 (3H, m), 4. 20 (1H, s), 7. 06-7. 51 (15H, m).

#### 実施例21

*N*-{5-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]ペンチル}-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

- 20 参考例5で得られた化合物と4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 22-1. 63 (6H, m), 1. 68-1. 92 (4H, m), 1. 97-2. 40 (5H, m), 2. 60-2. 80 (4H, m), 2. 91-3. 28 (5H, m), 3. 58-3. 76 (3H, m), 7. 06-7. 21 (4H, m), 7. 35-7. 53 (3H, m), 7. 96 (2H, dd, J=5. 5, 8. 8Hz).

#### 25 実施例22

*N*-{2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル}-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

参考例6-4で得られた化合物と4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率20%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.75-2.3 (4H, m), 2.43 (1H, dd,  $J=9.4, 17.6\text{Hz}$ ), 2.55-2.75 (1H, m), 2.76 (3H, s), 3.05-4.0 (10H, m), 4.05-4.3 (2H, m), 6.66 (2H, s), 7.29 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.3-7.45 (2H, m), 7.45-7.65 (3H, m), 8.06 (2H, dd,  $J=5.5, 8.7\text{Hz}$ ).

- 5 Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.60; H, 6.27; N, 7.07. Found: C, 60.68; H, 6.13; N, 7.15.

#### 実施例23

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

- 10 参考例7で得られた化合物を用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率69%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.35-1.65 (2H, m), 1.75-2.1 (5H, m), 2.47 (1H, dd,  $J=9.4, 18.0\text{Hz}$ ), 2.55-2.75 (1H, m), 2.65 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.75-3.2 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.2-3.7 (5H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 7.25-7.45 (6H, m), 7.63 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ : C, 58.80; H, 6.47; Cl, 19.28; N, 7.62. Found: C, 58.77; H, 6.41; Cl, 18.91; N, 7.56.

#### 実施例24

- 20 *N*-(3,4-ジクロロフェニル)-*N*-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例7で得られた化合物と4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率68%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.7-2.3 (6H, m), 2.4-2.75 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.0-4.0 (12H, m), 7.2-7.4 (3H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.0-8.15 (2H, m).

- 25 Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ : C, 56.09; H, 5.54; Cl, 18.40; N, 7.27. Found: C, 56.14; H, 5.66; Cl, 17.80; N, 7.22.

#### 実施例25

*N*-[3-(4-ベンジリデン-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例8-2で得られた化合物(274mg, 1.0mmol)、4-ベンジリデンピペリジン塩酸塩(231mg, 1.10mmol)、THF(10ml)の混合物にトリエチルアミン(0.209ml, 1.5mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(318mg, 1.5mmol)を順に加えて室温で6時間撹拌した。飽和重曹水(15ml)、水(10ml)を加え酢酸エチル(20ml×  
5 3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1→6/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物をメタノールに溶解し1N塩化水素(ジエチルエーテル溶液, 2ml)を加えて減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して  
10 表題化合物(380mg, 0.81mmol, 収率81%)を吸湿性の淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.9-2.15 (2H, m), 2.3-4.0 (17H, m), 2.78 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.25-7.65 (10H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.47; H, 7.42; Cl, 7.38; N, 8.74.  
15 Found: C, 67.48; H, 7.44; Cl, 7.40; N, 8.70.

#### 実施例26

1-メチル-5-オキソ-N-[3-(4-フェノキシ-1-ピペリジニル)プロピル]-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

4-フェノキシピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率78%。  
20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.7-2.35 (7H, m), 2.35-2.55 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.85-3.85 (11H, m), 4.4-4.8 (1H, m), 6.9-7.1 (3H, m), 7.2-7.6 (7H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.20; H, 7.38; Cl, 7.29; N, 8.64.  
Found: C, 64.17; H, 7.50; Cl, 7.99; N, 8.66.

#### 25 実施例27

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-(3-{4-[(E)-2-フェニルエテニル]-1-ピペリジニル}プロピル)-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

4-[(E)-2-フェニルエテニル]ピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率89%。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.55-1.9 (2H, m), 1.9-2.2 (5H, m), 2.46 (1H, dd,  $J=9.3$ , 17.2Hz), 2.66 (1H, dd,  $J=6.3$ , 17.2Hz), 2.78 (3H, s), 2.85-3.75 (9H, m), 3.75-3.95 (2H, m), 6.30 (1H, dd,  $J=6.5$ , 16.0Hz), 6.56 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 7.25-7.65 (10H, m).

- 5 Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 68.23; H, 7.61; Cl, 7.19; N, 8.53. Found: C, 68.18; H, 7.44; Cl, 7.20; N, 8.52.

#### 実施例28

1-メチル-5-オキソ-N-[3-(4-フェネチル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

- 10 4-フェネチルピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率62%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.3-1.85 (5H, m), 1.85-2.15 (4H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=8.7$ , 17.7Hz), 2.55-3.65 (12H, m), 2.77 (3H, s), 3.75-3.95 (2H, m), 7.2-7.45 (7H, m), 7.5-7.65 (3H, m).

- 15 Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.98; H, 8.03; Cl, 7.06; N, 8.37. Found: C, 66.99; H, 8.10; Cl, 7.52; N, 8.31.

#### 実施例29

N-{3-[4-(ベンジルオキシ)-1-ピペリジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

- 20 4-(ベンジルオキシ)ピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率75%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.7-2.4 (6H, m), 2.46 (1H, dd,  $J=8.8$ , 17.4Hz), 2.66 (1H, dd,  $J=6.1$ , 17.4Hz), 2.78 (3H, s), 3.0-3.65 (9H, m), 3.75-4.0 (3H, m), 4.64 (2H, s), 7.3-7.45 (2H, m), 7.45 (5H, s), 7.5-7.65 (3H, m).

- 25 Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.27; H, 7.55; Cl, 7.14; N, 8.46. Found: C, 65.27; H, 7.63; Cl, 7.14; N, 8.51.

#### 実施例30

N-{3-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペリジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

4-(ジフェニルメチル)ピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率70%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.0-1.3 (2H, m), 1.3-1.75 (4H, m), 1.95-2.55 (5H, m), 2.62 (3H, s), 2.8-3.1 (3H, m), 3.13 (1H, t, J=9.2Hz), 3.37 (1H, dd, J=6.1, 9.2Hz), 3.5-3.7 (4H, m), 3.54 (1H, d, J=11.0Hz), 6.57 (2H, s), 7.05-7.55 (15H, m).

Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0.3H<sub>2</sub>O: C, 70.41; H, 6.96; N, 6.66. Found: C, 70.48; H, 7.06; N, 6.67.

#### 実施例31

10 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-*N*-(4-メチルフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸(358mg, 2.5mmol)、DMF(0.023ml)、ジクロロメタン(10ml)の混合物に氷冷下、オキサリルクロリド(0.256ml, 3.0mmol)を加えて同温度で15分間、室温まで上昇させながら1時間攪拌した。得られた溶液を参考例9で得られた化合物(395mg, 1.0mmol)、トリエチルアミン(1.39ml, 10mmol)、ジクロロメタン(15ml)の混合物に攪拌下、-20℃で加え0℃まで上昇させながら1時間攪拌した。飽和重曹水(15ml)を加え有機溶媒を減圧留去後、酢酸エチル(15ml×3)で抽出し有機層を飽和重曹水(5ml×3)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物をメタノールに溶解し1N塩化水素(ジエチルエーテル溶液, 2ml)を加えて減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(409mg, 0.84mmol, 収率85%)を吸湿性の淡黄色アモルファスとして得た。

25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.3-1.95 (7H, m), 2.11 (1H, dd, J=9.9, 16.5Hz), 2.3-2.6 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.5-3.75 (2H, m), 7.1-7.4 (9H, m).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 67.96; H, 7.98; Cl, 7.16; N, 8.49. Found: C, 67.99; H, 7.94; Cl, 7.45; N, 8.28.

## 実施例32

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(4-*tert*-ブチルフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例11で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い  
5 表題化合物を得た。収率75%。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.31 (9H, s), 1.35-1.95 (7H, m), 2.11 (1H, dd, J=9.6, 16.4Hz), 2.35-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.55-3.75 (2H, m), 7.1-7.4 (7H, m), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz).

Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 69.34; H, 8.48; Cl, 6.60; N, 7.83.

10 Found: C, 69.27; H, 8.52; Cl, 6.40; N, 7.82.

## 実施例33

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(5-インダニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例12で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い  
15 表題化合物を得た。収率69%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.44-1.58 (2H, m), 1.88-2.14 (7H, m), 2.44-2.49 (1H, m), 2.60-2.69 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.81-2.98 (6H, m), 3.06-3.14 (2H, m), 3.28-3.53 (5H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=8.2Hz), 7.22-7.43 (7H, m).

20 Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·1.5H<sub>2</sub>O: C, 67.08; H, 8.07; N, 7.82. Found: C, 67.19; H, 7.97; N, 8.01.

## 実施例34

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

25 参考例13で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い  
表題化合物を得た。収率88%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.35-1.65 (2H, m), 1.75-2.1 (5H, m), 2.45 (1H, dd, J=9.7, 17.7Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.63 (2H, d, J=7.0Hz), 2.75-3.0 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.0-3.2 (2H, m), 3.2-3.65 (5H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 3.89 (3H, s),

7.13 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.2-7.45 (7H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.83; H, 7.73; Cl, 6.94; N, 8.22.

Found: C, 65.79; H, 7.70; Cl, 6.98; N, 8.06.

#### 実施例35

- 5 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例14で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率78%。

- 10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.35-1.7 (2H, m), 1.7-2.1 (5H, m), 2.46 (1H, dd,  $J=8.6$ , 17.4Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.63 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.75-4.1 (11H, m), 2.79 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.9-7.1 (2H, m), 7.15 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.2-7.5 (5H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4\cdot\text{HCl}\cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.18; H, 7.69; Cl, 6.53; N, 7.74.

Found: C, 64.21; H, 7.69; Cl, 6.65; N, 7.77.

- 15 実施例36

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジエトキシフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例15で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率78%。

- 20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.40-1.52 (8H, m), 1.82-2.00 (5H, m), 2.46-2.64 (5H, m), 2.70-2.95 (5H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.30-3.56 (6H, m), 4.10-4.22 (4H, m), 6.91-7.02 (2H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.25-7.38 (5H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4\cdot\text{HCl}\cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.62; H, 8.05; N, 7.29. Found: C, 64.39; H, 8.11; N, 7.42.

- 25 実施例37

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例16で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率86%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.35–1.65 (2H, m), 1.8–2.1 (5H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=9.6$ , 17.6Hz), 2.55–2.75 (1H, m), 2.64 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.75–3.65 (9H, m), 2.78 (3H, s), 3.65–3.95 (2H, m), 7.2–7.45 (7H, m), 7.59 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.93; H, 7.08; Cl, 13.76; N, 8.15.

5 Found: C, 63.04; H, 7.14; Cl, 13.60; N, 8.16.

### 実施例38

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(3-クロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例17で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い  
10 表題化合物を得た。収率79%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.40–1.55 (2H, m), 1.85–2.03 (5H, m), 2.47–2.95 (9H, m), 3.06–3.59 (7H, m), 3.71–3.85 (2H, m), 7.25–7.55 (9H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.71; H, 7.10; N, 8.13. Found: C, 62.77; H, 7.05; N, 8.24.

### 15 実施例39

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例19で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い  
表題化合物を得た。収率80%。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.40–1.55 (2H, m), 1.89–2.00 (5H, m), 2.48–2.64 (4H, m), 2.77–2.94 (5H, m), 3.06–3.14 (2H, m), 3.30–3.55 (5H, m), 3.73–3.79 (2H, m), 7.20–7.46 (8H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.74; H, 6.86; N, 8.13. Found: C, 62.44; H, 6.88; N, 8.27.

### 25 実施例40

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例20で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い  
表題化合物を得た。収率63%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.43–1.58 (2H, m), 1.88–1.95 (5H, m), 2.47–2.65 (4H, m), 2.77–2.91 (5H, m), 3.07–3.11 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.36–3.55 (4H, m), 3.66–3.82 (2H, m), 7.10–7.49 (8H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.88; H, 6.92; N, 8.02. Found: C, 62.14; H, 6.95; N, 8.26.

#### 実施例41

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例21で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率88%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.40–1.58 (2H, m), 1.76–2.07 (5H, m), 2.50–2.64 (4H, m), 2.71–2.94 (5H, m), 3.08–3.29 (3H, m), 3.42–3.56 (4H, m), 3.76–3.81 (2H, m), 7.19–7.38 (7H, m), 7.53–7.58 (1H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.67; H, 6.94; N, 7.99. Found: C, 61.52; H, 6.92; N, 8.29.

#### 実施例42

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例22で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率68%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.40–1.58 (2H, m), 1.89–1.96 (5H, m), 2.47–2.64 (4H, m), 2.77–2.95 (5H, m), 3.01–3.13 (2H, m), 3.32–3.56 (5H, m), 3.73–3.79 (2H, m), 7.25–7.40 (6H, m), 7.55–7.60 (2H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClFN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.50; H, 6.39; N, 7.84. Found: C, 60.70; H, 6.71; N, 8.16.

#### 実施例43

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例23で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い

表題化合物を得た。収率70%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.44–1.57 (2H, m), 1.70–1.85 (5H, m), 2.10–2.21 (2H, m), 2.39–2.54 (3H, m), 2.64 (3H, s), 2.70–3.05 (4H, m), 3.13–3.45 (4H, m), 3.65–3.75 (2H, m), 7.16–7.34 (5H, m), 7.65–7.69 (2H, m), 7.85–7.90 (2H, m).

- 5 Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.47; H, 6.63; N, 7.68. Found: C, 61.43; H, 6.73; N, 7.97.

#### 実施例44

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

- 10 参考例24で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率50%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.44–1.51 (2H, m), 1.89–2.01 (5H, m), 2.45–2.63 (4H, m), 2.69–2.96 (5H, m), 3.08–3.85 (9H, m), 7.25–7.38 (5H, m), 8.06 (2H, s), 8.26 (1H, s).

- 15 実施例45

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例25で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率60%。

- 20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.45–1.58 (2H, m), 1.69–1.85 (5H, m), 2.06–2.19 (2H, m), 2.39–2.54 (3H, m), 2.64 (3H, s), 2.70–3.05 (4H, m), 3.12–3.46 (4H, m), 3.63–3.71 (2H, m), 7.16–7.34 (5H, m), 7.47–7.61 (4H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 59.53; H, 6.46; N, 7.44. Found: C, 59.31; H, 6.54; N, 7.70.

- 25 実施例46

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-*N*-(1-ナフチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例26で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率67%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.43-1.56 (2H, m), 1.86-2.10 (5H, m), 2.58-2.80 (6H, m), 2.86-3.40 (8H, m), 3.47-3.57 (4H, m), 7.23-7.40 (5H, m), 7.54-7.82 (5H, m), 8.09-8.13 (2H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 68.05; H, 7.55; N, 7.68. Found: C, 67.79; H, 7.47; N, 7.62.

#### 実施例47

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(3-ビフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例27で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率85%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.3-2.0 (7H, m), 2.14 (1H, dd,  $J=9.5, 17.3\text{Hz}$ ), 2.4-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.6-3.85 (2H, m), 7.1-7.8 (14H, m).  
Anal. Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 71.40; H, 7.44; Cl, 6.39; N, 7.57. Found: C, 71.31; H, 7.49; Cl, 6.37; N, 7.53.

#### 15 実施例48

*N*-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例28で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率82%。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.3-1.95 (7H, m), 2.09 (1H, dd,  $J=10.0, 17.2\text{Hz}$ ), 2.35-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.55-3.75 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.9-7.55 (14H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.78; H, 7.41; Cl, 6.06; N, 7.18. Found: C, 69.72; H, 7.42; Cl, 5.94; N, 7.16.

#### 25 実施例49

*N*-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例29で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率78%。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.3–1.95 (7H, m), 2.10 (1H, dd,  $J=9.4, 16.8\text{Hz}$ ), 2.35–2.6 (3H, m), 2.6–3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.5–3.75 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.05–7.55 (14H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.57; H, 7.42; Cl, 6.04; N, 7.16.

5 Found: C, 69.60; H, 7.38; Cl, 6.14; N, 7.18.

#### 実施例50

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-フェニル-*trans*-4-コチニンカルボキサミド 2塩酸塩

10 参考例10で得られた化合物と *trans*-4-コチニンカルボン酸を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率93%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.42–1.48 (2H, m), 1.83–1.95 (5H, m), 2.60–2.63 (5H, m), 2.69–2.92 (5H, m), 3.02–3.60 (6H, m), 5.04 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.24–7.41 (10H, m), 7.97 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

15 Anal. Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\cdot 2\text{HCl}\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.94; H, 7.10; N, 9.18. Found: C, 62.80; H, 7.29; N, 8.88.

#### 実施例51

1-ベンジル-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

20 参考例10と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 68% (油状物)。

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15–1.33 (2H, m), 1.40–1.86 (7H, m), 2.23–2.36 (3H, m), 2.50 (2H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.68–2.90 (3H, m), 2.92–3.12 (2H, m), 3.53 (1H, dd,  $J = 7.6, 5.4\text{Hz}$ ), 3.64–3.72 (2H, m), 4.33 (1H, d,  $J = 14.6\text{Hz}$ ), 4.43 (1H, d,  $J = 14.6\text{Hz}$ ), 7.00–7.30 (15H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 76.41; H, 7.77; N, 8.10. Found: C, 76.37; H, 7.63; N, 8.23.

#### 実施例52

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-*N*,1-ジフェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例43で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

5 収率 62% (油状物).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-2.00 (9H, m), 2.27-2.45 (3H, m), 2.51 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.81-2.99 (3H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.62 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 3.71-3.79 (2H, m), 4.18 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 7.09-7.53 (15H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 76.16; H, 7.59; N, 8.33. Found: C, 75.91;

10 H, 7.85; N, 8.35.

#### 実施例53

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-シクロヘキシル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例45で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

15 収率 57% (油状物).

収率 57% (油状物).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-1.86 (19H, m), 2.15-2.32 (3H, m), 2.50 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.58-2.70 (1H, m), 2.67-3.06 (3H, m), 3.18 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 3.56-3.94 (4H, m), 7.10-7.50 (10H, m).

20 Anal. Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 75.26; H, 8.68; N, 8.23. Found: C, 75.19; H, 8.37; N, 8.32.

#### 実施例54

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-ブチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

25 参考例10と参考例46で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 46% (油状物).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.05-1.90 (13H, m), 2.22 (1H, dd,  $J = 16.8, 8.8$  Hz), 2.28 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.50 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz),

2.66 (1H, dd,  $J = 16.8, 8.8$  Hz), 2.75–2.90 (2H, m), 2.94–3.45 (4H, m), 3.62–3.75 (3H, m), 7.10–7.50 (10H, m).

Anal. Calcd for  $C_{30}H_{41}N_3O_2 \cdot 0.5H_2O$ : C, 74.34; H, 8.73; N, 8.67. Found: C, 74.60; H, 8.77; N, 8.89.

#### 5 実施例55

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-1-フェネチル-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例47で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

#### 10 収率 59% (油状物).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.12–1.37 (2H, m), 1.38–1.90 (7H, m), 2.13–2.31 (3H, m), 2.51 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.61–2.85 (5H, m), 2.92–3.06 (2H, m), 3.44 (2H, t like,  $J = 7.4$  Hz), 3.54–3.59 (1H, m), 3.69 (2H, t like,  $J = 7.4$  Hz), 7.07–7.44 (15H, m).

#### 15 実施例56

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-*N*-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例48で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

#### 20 収率 84% (油状物).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.10–1.31 (2H, m), 1.35–1.91 (9H, m), 2.13–2.32 (3H, m), 2.49–2.71 (5H, m), 2.80–3.03 (3H, m), 3.13 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 3.22–3.43 (2H, m), 3.59–3.74 (3H, m), 7.10–7.48 (15H, m).

#### 実施例57

#### 25 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例49で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 81% (油状物).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-1.85 (9H, m), 2.05-2.34 (3H, m), 2.50 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.65-2.83 (3H, m), 2.94-3.10 (2H, m), 3.51 (1H, dd,  $J = 8.0, 5.8$  Hz), 3.64-3.72 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.27 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.36 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 6.80-6.86 (2H, m), 7.07-7.45 (12H, m).

## 5 実施例58

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

実施例57で得られた化合物 (65 mg, 0.12mmol) のアセトニトリル/水 (1.5mL/0.5mL) 混合溶液中に、0℃でCAN (132 mg, 0.24mmol) を加え、室温で1  
10 時間攪拌した。CAN (66 mg, 0.12mmol) を追加し、室温で14時間攪拌した。反応液に水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL×2) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ 活性度III, 20 g, 酢酸エチル/メタノール = 9/1で溶出) で精製し表題化  
15 合物 (25 mg, 50%, 油状物) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.33 (2H, m), 1.38-1.87 (7H, m), 2.08-2.32 (3H, m), 2.51 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.59-2.85 (3H, m), 3.09-3.28 (2H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 5.42 (1H, br), 7.10-7.49 (10H, m).

MS  $m/z = 420$  ( $\text{MH}^+$ ).

## 20 実施例59

1-ベンジル-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例18と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

25 収率 58% (油状物).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.38 (2H, m), 1.38-1.86 (7H, m), 2.22-2.40 (3H, m), 2.50 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.66-2.82 (3H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 3.45-3.70 (3H, m), 4.34 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.46 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 6.97 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz), 7.10-7.40 (11H, m), 7.49 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz).

## 実施例60

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-1-フェネチル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例18と参考例47で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製  
5 処理を行い表題化合物を得た。

収率 40% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.35 (2H, m), 1.37-1.87 (7H, m), 2.17-2.30 (3H, m),  
2.51 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.61-3.04 (6H, m), 3.41-3.55 (4H, m), 3.62-3.69  
(2H, m), 6.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.11-7.31 (11H, m), 7.51 (1H, d,  
10 J = 8.8 Hz).

## 実施例61

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例18と参考例48で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製  
15 処理を行い表題化合物を得た。

収率 75% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.37 (2H, m), 1.38-1.85 (9H, m), 2.15-2.30 (3H, m),  
2.49-2.68 (5H, m), 2.78-2.98 (3H, m), 3.16 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.29 (2H,  
t, J = 7.0 Hz), 3.58-3.71 (3H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.03-7.31  
20 (11H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz).

## 実施例62

*N*-ベンジル-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例32で得られた化合物 (200 mg, 0.62 mmol) のアセトニトリル (6 mL) 溶  
25 液に、1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸 (89 mg, 0.62 mmol) 及び、  
1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (104 mg, 0.68 mmol) を加え、ついで、  
ジシクロヘキシルカルボジイミド (141 mg, 0.68 mmol) を加えた。この混  
合物を80℃で1時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル (20  
mL) を加え不溶物をろ去した。母液を2規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗

浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー（塩基性アルミナ 活性度III, 35 g, 酢酸エチルで溶出）で精製し表題化合物（125 mg, 45%, 油状物）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約1:1の異性体混合物) δ 1.10-1.40 (2H, m), 1.41-1.88 (7H, m), 2.19-2.78 (8H, m), 2.80 (1.5H, s), 2.88 (1.5H, s), 3.21-3.82 (5H, m), 4.48-4.73 (2H, m), 7.11-7.37 (10H, m).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.25H<sub>2</sub>O: C, 74.38; H, 8.36; N, 9.29. Found: C, 74.38; H, 8.49; N, 9.09.

#### 実施例63

10 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(4-ヒドロキシベンジル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例33で得られた化合物を用いて実施例62と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 45% (油状物).

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-2.00 (11H, m), 2.18-2.90 (9H, m), 3.20-3.83 (5H, m), 4.32 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.41 (1H, s), 4.69 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.69-6.76 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11-7.32 (5H, m).

#### 実施例64

20 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-*N*-(1-ナフチルメチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例34で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 87% (油状物).

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約0.4:0.6の異性体混合物) δ 1.10-1.38 (2H, m), 1.39-1.93 (7H, m), 2.17 (0.60×2H, t like, J = 6.8 Hz), 2.32 (0.40×2H, t like, J = 7.4 Hz), 2.49-3.00 (9H, m), 3.10-3.83 (5H, m), 5.00-5.23 (2H, m), 7.11-7.60 (9H, m), 7.80-8.00 (3H, m).

#### 実施例65

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-*N*-(2-ナフチルメチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例35で得られた化合物を用いて実施例62と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

5 収率 64% (油状物).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約1:1の異性体混合物) δ 1.06-2.00 (9H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 2.41-2.56 (3H, m), 2.60-2.89 (6H, m), 3.20-3.84 (5H, m), 4.66-4.89 (2H, m), 7.11-7.88 (12H, m).

#### 実施例66

10 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例41で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 54% (油状物).

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約 1 : 1 の異性体混合物) δ 1.00-1.90 (9H, m), 2.14-2.30 (2H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.2Hz), 2.59-2.80 (4H, m), 2.86 (0.5×3H, s), 2.87 (0.5×3H, s), 2.98-3.17 (4H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.40-3.59 (2H, m), 3.69-3.82 (1H, m), 4.60-4.80 (0.5H, m), 5.01-5.16 (0.5H, m), 7.10-7.27 (9H, m).

#### 実施例67

20 *N*-ベンジル-*N*-{3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例36で得られた化合物を用いて実施例62と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 54% (油状物).

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約0.4:0.6の異性体混合物) δ 1.60-1.90 (5H, m), 1.90-2.20 (2H, m), 2.30-2.53 (5H, m), 2.60-2.80 (3H, m), 2.82 (0.6×3H, s), 2.87 (0.4×3H, s), 3.27-3.90 (5H, m), 4.54-4.75 (2H, m), 7.13-7.46 (9H, m).

#### 実施例68

*N*-{3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]プロピル}-*N*-イソ

## プロピル-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例37で得られた化合物を用いて実施例62と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 11% (油状物).

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (約0.35:0.65の異性体混合物)  $\delta$  1.18 (0.35 $\times$ 6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.24 (0.65 $\times$ 6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.60-1.90 (4H, m), 2.00-2.23 (2H, m), 2.40-2.95 (11+0.65H, m), 3.24 (2H, dd,  $J = 10.0, 6.0$  Hz), 3.38-3.55 (2+0.35H, m), 3.60-3.85 (1H, m), 3.90-4.10 (0.65H, m), 4.55-4.70 (0.35H, m), 7.28-7.50 (4H, m).

## 10 実施例69

*N*-{3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]プロピル}-*N*-シクロヘキシル-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例38で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

- 15 収率 57% (油状物).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-2.20 (15H, m), 2.37-3.00 (12H, m), 3.15-4.40 (7H, m), 7.29-7.48 (4H, m).

## 実施例70

*N*-{3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]プロピル}-*N*-シクロペンチル-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

- 20

参考例39で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 77% (油状物).

- 25  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (約0.3:0.7の異性体混合物)  $\delta$  0.80-2.00 (11H, m), 2.02-2.20 (2H, m), 2.30-2.80 (9H, m), 2.85 (3H, s), 3.15-3.35 (2H, m), 3.37-3.55 (3H, m), 3.57-3.85 (1H, m), 3.95-4.20 (0.7H, m), 4.35-4.60 (0.3H, m), 7.29-7.50 (4H, m).

## 実施例71

*N*-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]-2-ヒドロキシプロピル}-1-



## メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例42で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 50% (油状物).

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76-2.50 (9H, m), 2.61-3.26 (6H, m), 2.78 (3H, s), 3.51-4.01 (5H, m), 7.10-7.46 (7H, m), 7.92-8.00 (2H, m).

Mass :  $\text{MH}^+$  = 482

## 実施例72

- 1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(1-ナフチルメチ  
10 ル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例34と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 82% (油状物).

- 15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (約0.4:0.6の異性体混合物)  $\delta$  1.00-1.35 (2H, m), 1.36-1.90 (7H, m), 2.14 (0.60×2H, t like,  $J = 6.6$  Hz), 2.29 (0.40×2H, t like,  $J = 7.5$  Hz), 2.49 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.55-2.97 (4H, m), 3.09-3.70 (5H, m), 4.30-4.67 (2H, m), 5.02 (0.8H, s), 5.09 (1.2H, s), 7.11-7.60 (14H, m), 7.78-7.95 (3H, m).

## 実施例73

- 20 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(シクロヘキシルメチル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例52で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 70% (油状物).

- 25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80-1.03 (2H, m), 1.04-1.38 (5H, m), 1.39-1.90 (13H, m), 2.16-2.32 (3H, m), 2.51 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.61-3.20 (7H, m), 3.63-3.75 (3H, m), 7.10-7.50 (10H, m).

## 実施例74

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(4-フルオロベンジル)-5-オキ

## ソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例51で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 82% (油状物)。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.38 (2H, m), 1.39-1.85 (7H, m), 2.23-2.36 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.66-2.80 (3H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.45-3.72 (3H, m), 4.35 (2H, s), 6.94-7.50 (14H, m).

## 実施例75

- 10 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(4-ピリジルメチル)-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例50で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 63% (油状物)。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.86 (9H, m), 2.24-2.41 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.70-2.90 (3H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 3.50-3.74 (3H, m), 4.40 (2H, s), 7.05-7.50 (12H, m), 8.55 (2H, d, J = 5.8 Hz).

## 実施例76

- 20 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(2-クロロベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド
- 参考例10と参考例53で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率72% (油状物)。

- 25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-1.35 (2H, m), 1.35-1.85 (7H, m), 2.23-2.37 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.69-2.90 (3H, m), 2.96-3.18 (2H, m), 3.58 (1H, dd, J = 8.4, 6.2 Hz), 3.69 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.48 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.58 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.10-7.64 (14H, m).

## 実施例77

- N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(3-クロロベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例54で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製

処理を行い表題化合物を得た。収率81% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-1.9 (9H, m), 2.23-2.37 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.67-2.83 (3H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.69 (2H, t like, J = 7.6 Hz), 4.30 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.41 (1H, d, J = 14.6 Hz), 7.0-7.5 (14H, m).

#### 実施例78

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(4-クロロベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例55で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率78% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-1.9 (9H, m), 2.23-2.36 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.67-2.83 (3H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.69 (2H, t like, J = 7.4 Hz), 4.35 (2H, s), 7.0-7.5 (14H, m).

#### 実施例79

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例56で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率63% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.30 (2H, m), 1.35-1.85 (7H, m), 2.23-2.38 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.68-2.90 (3H, m), 2.99-3.13 (2H, m), 3.50-3.73 (3H, m), 4.44 (2H, s), 7.08-7.50 (12H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz).

#### 実施例80

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例57で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率74% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.0-1.9 (11H, m), 2.16-2.52 (10H, m), 2.68 (1H, dd, J = 17.0, 8.8 Hz), 2.82 (2H, br d, J = 11.4 Hz), 2.97-3.10 (1H, m), 3.22-3.50 (3H, m), 3.50-3.80 (6H, m), 7.0-7.6 (10H, m).

## 実施例81

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(2-フリルメチル)-5-オキソ-  
N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例58で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製  
5 処理を行い表題化合物を得た。収率 18% (油状物)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-1.33 (2H, m), 1.40-1.86 (7H, m), 2.19-2.31 (3H, m),  
2.50 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.68 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz), 2.81 (2H, br d,  $J = 11.4$   
Hz), 2.92-3.10 (1H, m), 3.18 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz), 3.57-3.73 (3H, m), 4.31  
(1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 4.44 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 6.20-6.30 (2H, m), 7.10-7.50  
10 (11H, m).

## 実施例82

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(4-メチルベンジル)-5-オキソ-  
N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例59で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製  
15 処理を行い表題化合物を得た。収率40% (油状物)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.1-1.37 (2H, m), 1.37-1.88 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.21-2.37  
(3H, m), 2.50 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.66-2.88 (3H, m), 2.95-3.15 (2H, m),  
3.45-3.60 (1H, m), 3.65 (2H, t like,  $J = 8.0$  Hz), 4.44 (2H, s), 7.05-7.60  
(14H, m).

## 20 実施例83

N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-  
N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例64で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い  
表題化合物を得た。収率43%。

25  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.3-1.7 (2H, m), 1.75-2.10 (5H, m), 2.31 (1H, dd,  $J = 17.2$ ,  
9.6 Hz), 2.56-2.71 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.92 (2H, t like,  $J = 12.4$  Hz),  
3.09-3.36 (4H, m), 3.53-3.70 (3H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 6.97-7.10 (2H, m),  
7.17-7.24 (2H, m), 7.34-7.60 (5H, m).

## 実施例84

N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例65で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率65%。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 1.4-1.7 (2H, m), 1.70-2.10 (5H, m), 2.36 (1H, dd, J = 17.2, 9.8 Hz), 2.50-2.70 (3H, m), 2.78 (3H, s), 2.92 (2H, t like, J = 12.0 Hz), 3.08-3.60 (4H, m), 3.50-3.70 (3H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 7.02 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.68-7.72 (2H, m).

#### 10 実施例85

1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例17と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率39% (油状物)。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.30 (2H, m), 1.30-1.85 (7H, m), 2.23-2.38 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.68-2.85 (3H, m), 2.96-3.13 (2H, m), 3.48-3.70 (3H, m), 4.48 (2H, s), 7.08-7.60 (14H, m).

#### 実施例86

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-

- 20 オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例60で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率76% (油状物)。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.2-1.9 (9H, m), 2.23-2.30 (3H, m), 2.51 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.60-2.73 (1H, m), 2.81 (2H, br d, J = 11.0 Hz), 2.95-3.14 (2H, m),  
25 3.55 (1H, t, J = 7.7 Hz), 3.68 (2H, t like, J = 7.5 Hz), 4.52 (2H, s), 6.88 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.09-7.40 (11H, m).

#### 実施例87

1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例62と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率67% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約1:1の異性体混合物) δ 1.0-2.2 (11H, m), 2.3-3.8 (13H, m), 2.49 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.30-4.70 (2H, m), 5.25-5.40 (0.5H, m), 6.00-6.10 (0.5H, m), 6.91-7.50 (14H, m).

#### 実施例88

1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチル)-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例63と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率73% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (約0.4:0.6の異性体混合物) δ 1.0-2.2 (12H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.52 (2H, d, J = 5.8 Hz), 2.60-3.80 (13H, m), 4.30-4.60 (2H, m), 4.80-4.95 (0.6H, m), 5.60-5.80 (0.4H, m), 6.76-7.40 (14H, m).

#### 実施例89

1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-オキソ-3-ピペリジンカルボキサミド

参考例18と参考例61で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率77% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.35 (2H, m), 1.35-1.9 (7H, m), 1.9-2.2 (2H, m), 2.2-2.3 (3H, m), 2.4-2.65 (4H, m), 2.79 (2H, br d, J = 11.8 Hz), 2.95-3.10 (1H, m), 3.38-3.70 (3H, m), 4.31 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.1-7.31 (11H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz).

#### 実施例90

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-プロパルギル-3-ピロリジンカルボキサミド

実施例58で得られた化合物(100 mg, 0.24mmol)のDMF(1.5ml)溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム(60%, 12.4mg, 0.31mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。続いてプロパルギルブロミド(34mg, 0.29mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。DMFを減圧留去後、酢酸エチル(10ml×2)及び1N-水酸化ナトリウム水溶液(10ml)で抽

出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(塩基性アルミナ 活性度III 3g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/1→1/0)に付した。目的画分を減圧濃縮して表題化合物(77mg, 71%)を無色油状物として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-1.9 (9H, m), 2.19 (1H, t, J = 2.6 Hz), 2.24-2.37 (3H, m), 2.51 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 16.8, 8.8 Hz), 2.87 (2H, br d, J = 11.0 Hz), 3.00-3.17 (1H, m), 3.34 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.65-3.76 (3H, m), 3.94 (1H, dd, J = 17.6, 2.6 Hz), 4.12 (1H, dd, J = 17.6, 2.6 Hz), 7.11-7.50 (10H, m).

10 実施例91

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(2-メチルベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

2-メチルベンジルブロミドを用いて、実施例90と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率63% (油状物)。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-1.9 (9H, m), 2.25 (3H, s), 2.2-2.36 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.67-2.85 (3H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.4-3.6 (1H, m), 3.67 (2H, t like, J = 7.8 Hz), 4.40 (2H, s), 7.0-7.5 (14H, m).

実施例92

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

- 20

2-フルオロベンジルブロミドを用いて、実施例90と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率83% (油状物)。

- 25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-2.0 (9H, m), 2.21-2.34 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.66-2.89 (3H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.13 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 8.6, 6.8 Hz), 4.45 (2H, s), 6.97-7.50 (14H, m).

実施例93

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-ピロリジンカルボキサミド

2,2,2-トリフルオロエチル トリフレートを用いて、実施例90と同様の反応と

精製処理を行い表題化合物を得た。収率 30% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.35 (2H, m), 1.4-1.85 (7H, m), 2.22-2.36 (3H, m),  
2.51 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.65-2.90 (3H, m), 3.03-3.20 (1H, m), 3.37 (1H,  
t, J = 8.4 Hz), 3.60-3.80 (4H, m), 3.85-4.02 (1H, m), 7.10-7.30 (8H, m),  
5 7.32-7.50 (2H, m).

#### 実施例94

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3-クロロフェニル)-5-オキソ-  
-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ピロリジンカルボキサミド

2, 4-ジメトキシベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を  
10 行い合成した、1-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸  
(698mg, 2.5mmol)、DMF(0.024ml)、ジクロロメタン(10ml)の混合物に氷冷下、オ  
キサリルクロリド(0.256ml, 3.0mmol)を加えて同温度で15分間、室温まで上昇さ  
せながら1時間攪拌した。得られた溶液を参考例17で得られた化合物(416mg,  
1.0mmol)、トリエチルアミン(1.39ml, 10mmol)、ジクロロメタン(15ml)の混合物  
15 に攪拌下、-20℃で加え0℃まで上昇させながら1時間攪拌した。飽和重曹水(15ml)  
を加え有機溶媒を減圧留去後、酢酸エチル(20ml×2)で抽出し有機層を飽和重曹  
水(10ml×2)、飽和食塩水(10ml)で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥  
後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(塩基性アルミナ 活性度III  
30g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物(200mg)  
20 をトリフルオロ酢酸 (4ml)に溶解し、70℃で4時間攪拌した。減圧濃縮後、飽和  
重曹水(15ml)を加え酢酸エチル(20ml×2)で抽出し有機層を飽和食塩水(20ml)で  
洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマト  
グラフィー(塩基性アルミナ 活性度III 10g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を  
減圧濃縮し、N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3-クロロフェニ  
25 ル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド(75mg, 50%)を得た。この化合物と2-  
トリフルオロベンジルブロミドを用いて、実施例90と同様の反応と精製処理を行  
い表題化合物を得た。収率76% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.1-2.1 (9H, m), 2.26 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.31-2.44 (1H,  
m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.72-2.90 (3H, m), 2.96-3.16 (2H, m), 3.53



(1H, dd,  $J = 8.4, 5.8$  Hz), 3.67 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 4.52 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 4.70 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 6.98-7.04 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.10-7.39 (9H, m), 7.48-7.65 (2H, m).

#### 実施例95

- 5 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸(358mg, 2.5mmol)、DMF(0.023ml)、ジクロロメタン(10ml)の混合物に氷冷下、オキサリルクロリド(0.256ml, 3.0mmol)を加えて同温度で15分間、室温まで上昇させながら1時間攪拌した。得

- 10 られた溶液を参考例66で得られた化合物(449mg, 1.0mmol)、トリエチルアミン(1.39ml, 10mmol)、ジクロロメタン(15ml)の混合物に攪拌下、 $-20^{\circ}\text{C}$ で加え $0^{\circ}\text{C}$ まで上昇させながら1時間攪拌した。飽和重曹水(15ml)を加え有機溶媒を減圧留去後、酢酸エチル(15ml $\times$ 3)で抽出し有機層を飽和重曹水(5ml $\times$ 3)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0 $\rightarrow$ 9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し表題化合物の遊離塩基(383mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.95 (9H, m), 2.15-2.35 (3H, m), 2.51 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.6-3.1 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.19 (1H, t,  $J=9.1$  Hz), 3.6-3.8 (3H, m), 7.05-7.45 (7H, m), 7.55-7.75 (2H, m).

- 20 遊離塩基(383mg)をメタノールに溶解し1N塩化水素ジエチルエーテル溶液(2ml)を加えて減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(376mg, 0.70mmol, 収率70%)を吸湿性アモルファスとして得た。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.27; H, 6.65; Cl, 6.46; F, 10.38; N, 7.66. Found: C, 61.29; H, 6.60; Cl, 6.37; F, 10.44; N, 7.69.

#### 実施例96

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-N-(3-メチルフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例67で得られた化合物(395mg)を用いて実施例95と同様の反応と精製処理

を行い表題化合物の遊離塩基(420mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.95 (9H, m), 2.1-2.4 (3H, m), 2.38 (3H, s), 2.51 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.55-2.9 (3H, m), 2.76 (3H, s), 2.95-3.25 (2H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 6.85-7.0 (2H, m), 7.05-7.35 (7H, m).

5 遊離塩基(420mg)を実施例95と同様の方法で表題化合物(405mg)に変換した。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 68.20; H, 7.97; Cl, 7.19; N, 8.52.

Found: C, 68.18; H, 8.12; Cl, 7.10; N, 8.63.

#### 実施例97

10 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-N-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例68で得られた化合物(395mg)を用いて実施例95と同様の反応と精製処理を行い表題化合物の遊離塩基(318mg)を得た。

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.95 (9H, m), 2.05-2.35 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.45-3.25 (6H, m), 2.51 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.75 ( $0.5\times 3\text{H}$ , s), 2.76 ( $0.5\times 3\text{H}$ , s), 3.4-3.8 (1H, m), 4.0-4.25 (1H, m), 7.0-7.35 (9H, m).

遊離塩基(318mg)を実施例95と同様の方法で表題化合物(283mg)に変換した。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.71; H, 8.00; Cl, 7.14; N, 8.46.

Found: C, 67.68; H, 7.97; Cl, 7.36; N, 8.50.

#### 実施例98

20 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(4-シアノフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例69で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

IR (KBr)  $2230\text{ cm}^{-1}$ .

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21-1.99 (9H, m), 2.03-2.54 (6H, m), 2.78 (3H, s), 2.58-3.15 (4H, m), 3.58-3.78 (3H, m), 7.10-7.36 (7H, m), 7.77 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

#### 実施例99

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3-シアノフェニル)-1-メチル

-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例70で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

IR (KBr) 2232  $\text{cm}^{-1}$ .

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.16-2.00 (9H, m), 2.10-2.59 (5H, m), 2.78 (3H, s), 2.59-3.09 (3H, m), 3.09-3.40 (2H, m), 3.54-3.81 (3H, m), 7.09-7.32 (5H, m), 7.41-7.70 (4H, m).

実施例100

- N-[3-(2-ベンジル-4-モルホリニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-  
10 3-ピロリジンカルボキサミド

参考例71で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.78 and 2.81 (3H, s $\times$ 2), 2.19-3.15 (14H, m), 3.28-3.90 (6H, m), 7.10-7.32 (10H, m).

15 参考例1

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

- 1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸 (8.59g, 60mmol)、アニリン (5.59g, 60mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.92g, 66mmol) のDMF (60ml) 溶液に N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (17.25g, 90mmol) を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に飽和重曹水 (120ml) を加えジクロロメタン (120ml $\times$ 5) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル170g, 酢酸エチル/メタノール=1/0 $\rightarrow$ 9/1) に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物にジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物 (11.04g, 51mmol, 84%) を白色結晶として得た。
- 20  
25

mp 163-165 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (1H, dd, J=9.9, 17.1Hz), 2.81 (1H, dd, J=8.4, 17.1Hz), 2.88 (3H, s), 3.15-3.31 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J=9.6, 9.6Hz), 3.77 (1H, dd,

J=7.0, 9.6Hz), 7.14 (1H, t, J=7.3Hz), 7.34 (2H, dd, J=7.3, 8.0Hz), 7.53 (2H, d, J=8.0Hz), 7.60 (1H, br s).

Anal. Calcd for  $C_{12}H_{14}N_2O_2$ : C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84. Found: C, 66.00; H, 6.44; N, 12.89.

## 5 参考例2

*N*-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

3,4-ジクロロアニリンを用いて参考例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率58%。

mp 164-166°C

- 10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (1H, dd, J=10.0, 17.0Hz), 2.78 (1H, dd, J=7.8, 17.0Hz), 2.89 (3H, s), 3.16-3.33 (1H, m), 3.59 (1H, dd, J=9.6, 9.6Hz), 3.78 (1H, dd, J=6.6, 9.6Hz), 7.38 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.97 (1H, br s).  
Anal. Calcd for  $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_2$ : C, 50.19; H, 4.21; Cl, 24.69; N, 9.76. Found: C, 50.22; H, 4.26; Cl, 24.54; N, 9.94.

## 15 参考例3

*N*-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

- 参考例1で得られた化合物(2.00g, 9.2mmol)をDMF(20ml)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(60%, 733mg, 18mmol)を加えて同温度で1時間攪拌した。続いて  
20 1-ブロモ-3-クロロプロパン(1.81ml, 18mmol)を加えて氷冷下で30分、室温まで上昇させながら1時間攪拌した。氷冷下で水(100ml)を加え酢酸エチル(50ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮して表題化合物(2.43g, 純度 $^1\text{H}$  NMRより約80%)を無色  
25 油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.95-2.15 (2H, m), 2.24 (1H, dd, J=9.3, 17.0Hz), 2.68 (1H, dd, J=8.5, 17.0Hz), 2.77 (3H, s), 2.95-3.25 (1H, m), 3.19 (1H, t, J=8.8Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6Hz), 3.65 (1H, dd, J=7.0, 8.8Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 7.1-7.25 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m).

## 参考例4

*N*-(4-クロロブチル)-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-ブロモ-4-クロロブタンを用いて参考例3と同様の反応と精製処理を行い表  
5 題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58-1.89 (4H, m), 2.23 (1H, dd, J=9.3, 16.7Hz), 2.60-2.80 (4H, m), 2.97-3.25 (2H, m), 3.50-3.81 (5H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.36-7.53 (3H, m).

## 参考例5

10 *N*-(5-クロロペンチル)-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-ブロモ-5-クロロペンタンを用いて参考例3と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.87 (6H, m), 2.23 (1H, dd, J=9.3, 16.3Hz), 2.60-2.80 (4H, m), 2.95-3.24 (2H, m), 3.52 (2H, t, J=6.4Hz), 3.59-3.77 (3H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.38-7.53 (3H, m).

## 参考例6-1

2-{[(1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジニル)カルボニル]アニリノ}酢酸エチル

参考例1で得られた化合物(2.00g, 9.2mmol)をDMF(20ml)に溶解し、氷冷下で水  
20 素化ナトリウム(60%, 916mg, 23mmol)を加えて同温度で1時間攪拌した。続いて  
ブロモ酢酸エチル(3.05ml, 28mmol)を加えて氷冷下で30分、室温で6時間攪拌した。  
反応液を氷冷下で0.5N塩酸(100ml)に注ぎ酢酸エチル(50ml×3)で抽出した。  
有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラ  
ラフィー(シリカゲル70g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→95/5)に付した。目的画  
25 分を減圧濃縮して表題化合物(2.43g, 8.0mmol, 87%)を得た。mp72-74℃

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 2.28 (1H, dd, J=9.4, 16.4Hz), 2.75 (1H, dd, J=7.8, 16.4Hz), 2.78 (3H, s), 3.1-3.35 (2H, m), 3.6-3.8 (1H, m), 4.22 (2H, q, J=7.2Hz), 4.26 (1H, d, J=17.1Hz), 4.45 (1H, d, J=17.1Hz), 7.3-7.55 (5H, m).

## 参考例6-2

2-[(1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジニル)カルボニル]アニリノ酢酸

参考例6-1で得られた化合物(1.83g, 6.0mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、  
8N水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)を加えて室温で10時間攪拌した。1N塩酸  
5 (13ml)を加え減圧濃縮し残留物に酢酸エチルを加え無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾過後、減圧濃縮して表題化合物(1.54g, 5.6mmol, 93%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.35 (1H, dd, J=9.0, 17.0Hz), 2.75-2.95 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.1-3.35 (2H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 4.31 (1H, d, J=17.4Hz), 4.45 (1H, d, J=17.4Hz), 7.3-7.55 (5H, m).

## 参考例6-3

N-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例6-2で得られた化合物(829mg, 3.0mmol)、トリエチルアミン(0.627ml, 4.5mmol)をTHF(15ml)に溶解し、-15℃でクロロギ酸エチル(0.43ml, 4.5mmol)を加えて-15℃から-10℃で30分間攪拌した。続いて-10℃で水素化ホウ素ナトリウム(227mg, 6.0mmol)を水(1.5ml)に溶解した溶液を加え-10℃から0℃で1時間攪拌した。0℃で1N塩酸を加え有機溶媒を減圧留去後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→95/5)に付した。目的画  
15 分を減圧濃縮して表題化合物(662mg, 2.5mmol, 84%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.27 (1H, dd, J=9.5, 16.9Hz), 2.71 (1H, dd, J=8.4, 16.9Hz), 2.78 (3H, s), 3.0-3.25 (1H, m), 3.22 (1H, t, J=8.9Hz), 3.66 (1H, dd, J=6.6, 8.9Hz), 3.7-4.1 (4H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 7.3-7.55 (3H, m).

## 25 参考例6-4

N-(2-クロロエチル)-N-フェニル-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例6-3で得られた化合物(659mg, 2.5mmol)、トリフェニルホスフィン(857mg, 3.3mmol)、四塩化炭素(10ml)の混合物を加熱還流下1時間攪拌した。不

溶物を濾別し、不溶物を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→95/5)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物にジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(366mg, 5 1.3mmol, 52%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.25 (1H, dd, J=9.3, 16.9Hz), 2.70 (1H, dd, J=8.2, 16.9Hz), 2.78 (3H, s), 2.95-3.25 (1H, m), 3.21 (1H, t, J=8.9Hz), 3.55-3.75 (3H, m), 4.00 (1H, dt, J=13.9, 6.2Hz), 4.11 (1H, dt, J=13.9, 6.6Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m).

#### 10 参考例7

*N*-(3-クロロプロピル)-*N*-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例2で得られた化合物を用いて参考例3と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。純度<sup>1</sup>H NMRより約50%。

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95-2.15 (2H, m), 2.28 (1H, dd, J=9.7, 17.1Hz), 2.6-2.8 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.95-3.2 (1H, m), 3.24 (1H, t, J=9.2Hz), 3.56 (2H, t, J=6.4Hz), 3.66 (1H, dd, J=7.0, 9.2Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.57 (1H, d, J=8.6Hz).

#### 参考例8-1

20 *N*-[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例1で得られた化合物(2.40g, 11mmol)をDMF(22ml)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(60%, 880mg, 22mmol)を加えて同温度で1時間攪拌した。続いて2-(2-ブロモエチル)-1,3-ジオキサラン(2.58ml, 22mmol)を加えて80℃で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し水(45ml)を加えジクロロメタン(45ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル70g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物をジイソプロピルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶化し沈殿物を濾取した。沈殿物をジイソプロピルエーテルで洗浄後

、減圧乾燥して表題化合物(2.47g, 7.8mmol, 70%)を淡黄色結晶として得た。

mp108-110℃

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91 (2H, dt, J=4.4, 7.3Hz), 2.23 (1H, dd, J=9.1, 16.9Hz),  
2.70 (1H, dd, J=8.0, 16.9Hz), 2.77 (3H, s), 2.95-3.15 (1H, m), 3.18 (1H,  
5 t, J=9.1Hz), 3.66 (1H, dd, J=6.9, 9.1Hz), 3.75-4.0 (6H, m), 4.93 (1H, t,  
J=4.4Hz), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m).

#### 参考例8-2

*N*-[2-ホルミルエチル]-1-メチル-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

10 参考例8-1で得られた化合物(1.95g, 6.1mmol)を1N塩酸(10ml)に溶解し室温で18時間攪拌した。ジクロロメタン(20ml×3)で抽出し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物(1.66g, 6.1mmol, 99%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.23 (1H, dd, J=9.4, 16.6Hz), 2.6-2.8 (3H, m), 2.77 (3H,  
15 s), 2.95-3.15 (1H, m), 3.18 (1H, t, J=9.1Hz), 3.61 (1H, dd, J=6.9, 9.1Hz),  
3.98 (1H, dt, J=14.0, 6.6Hz), 4.14 (1H, dt, J=14.0, 6.9Hz), 7.1-7.25 (2H, m),  
7.35-7.55 (3H, m), 9.77 (1H, t, J=1.9Hz).

#### 参考例9

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-メチルアニリン 2塩酸塩

20 4-ベンジルピペリジン(3.51g, 20mmol)、DBU(0.030ml, 0.2mmol)のTHF(40ml)溶液に攪拌下、-20℃でアクロレイン(90%, 1.49ml, 20mmol)のTHF(5ml)溶液を5分間かけて滴下し、-20℃から-10℃に上昇させながら1時間攪拌した。続いて-10℃で $\alpha$ -トルイジン(2.14g, 20mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(8.48g, 40mmol)を順に加えて室温まで上昇させながら23時間攪拌した。飽和重  
25 曹水(160ml)、水を加え酢酸エチル(60ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1→4/1)に付した。目的画分を減圧濃縮して油状の*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-メチルアニリン(4.07g, 12.6mmol, 63%)を得た。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15–1.95 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.42 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.55 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.85–3.0 (2H, m), 3.13 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.51 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.1–7.35 (5H, m).

$N$ -[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-メチルアニリン (4.07g, 12.6mmol) に 2-プロパノール (20ml)、4N塩化水素 (酢酸エチル溶液, 8ml) を加えて析出した沈殿物を濾取した。沈殿物を 2-プロパノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物 (4.52g, 11mmol, 57%) を白色結晶として得た。

mp 182–192°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.4–1.9 (5H, m), 2.0–2.25 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.45–2.6 (2H, m), 2.7–2.95 (2H, m), 2.95–3.55 (6H, m), 7.1–7.45 (9H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.34; H, 8.22; Cl, 17.53; N, 6.93. Found: C, 65.24; H, 8.38; Cl, 17.37; N, 6.98.

#### 参考例10

$N$ -[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]アニリン 2塩酸塩

15 アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率47%。

mp 217°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.44–1.56 (2H, m), 1.81–1.84 (3H, m), 2.08–2.24 (2H, m), 2.62 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.85–2.96 (2H, m), 3.12–3.20 (2H, m), 3.48–3.56 (4H, m), 7.25–7.65 (10H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.61; H, 8.00; N, 7.18. Found: C, 64.71; H, 7.92; N, 7.32.

#### 参考例11

$N$ -[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-*tert*-ブチルアニリン 2塩酸塩

25 4-*tert*-ブチルアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率51%。

mp 203–213°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.27 (9H, s), 1.4–1.9 (5H, m), 2.0–2.2 (2H, m), 2.45–2.6 (2H, m), 2.75–2.95 (2H, m), 3.0–3.7 (6H, m), 7.1–7.4 (7H, m), 7.44 (2H, d,

$J=8.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 68.07; H, 8.77; Cl, 16.07; N, 6.35.

Found: C, 68.10; H, 8.80; Cl, 15.85; N, 6.35.

#### 参考例12

#### 5 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-5-インダニルアミン 2塩酸塩

5-アミノインダンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率28%。

mp  $175^\circ\text{C}$  (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.42-1.50 (2H, m), 1.87-1.93 (3H, m), 2.08-2.15 (4H, m), 2.61  
10 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.82-2.94 (6H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.26-3.54 (4H, m),  
7.12 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.24-7.41 (7H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.67; H, 8.25; N, 6.57. Found: C, 67.73; H, 7.97; N, 6.50.

#### 参考例13

#### 15 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-メトキシアニリン 2塩酸塩

4-メトキシアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率38%。

mp  $154\text{--}159^\circ\text{C}$  (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.95 (5H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.45-2.65 (2H, m),  
20 2.7-3.0 (2H, m), 3.0-3.55 (6H, m), 3.76 (3H, s), 7.02 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  
7.1-7.45 (7H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ : C, 63.12; H, 7.90; Cl, 16.94; N, 6.69.  
Found: C, 63.12; H, 7.84; Cl, 16.71; N, 6.78.

#### 参考例14

#### 25 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,4-ジメトキシアニリン 2塩酸塩

3,4-ジメトキシアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率61%。

mp  $149\text{--}159^\circ\text{C}$  (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m),

2.75-3.0 (2H, m), 3.0-3.65 (6H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 7.03 (2H, s), 7.05-7.4 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.0H_2O$ : C, 60.13; H, 7.90; Cl, 15.43; N, 6.10.

Found: C, 60.13; H, 7.72; Cl, 15.26; N, 6.06.

5 参考例15

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,4-ジエトキシアニリン 2塩酸塩

3,4-ジエトキシアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率24%。

mp 160°C (dec)

- 10  $^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.38-1.51 (8H, m), 1.89-1.96 (3H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.63 (2H, d,  $J=6.6Hz$ ), 2.86-2.94 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 4.13-4.23 (4H, m), 7.02-7.39 (8H, m).

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{36}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.6H_2O$ : C, 62.51; H, 8.23; N, 5.83. Found: C, 62.30; H, 8.10; N, 5.84.

15 参考例16

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-クロロアニリン 2塩酸塩

4-クロロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率70%。

mp 155-159°C (dec)

- 20  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.9 (5H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.5 (6H, m), 6.85 (2H, d,  $J=9.2Hz$ ), 7.1-7.4 (7H, m).  
Anal. Calcd for  $C_{21}H_{27}ClN_2 \cdot 2HCl$ : C, 60.66; H, 7.03; Cl, 25.58; N, 6.74. Found: C, 60.85; H, 6.81; Cl, 25.33; N, 6.79.

参考例17

- 25 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3-クロロアニリン 2塩酸塩

3-クロロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率41%。

mp 202°C (dec)

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.53-2.01 (7H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.66-2.92 (2H, m),

3.08-3.20 (4H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.61-6.69 (3H, m), 7.07-7.30 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{27}ClN_2 \cdot 2HCl \cdot 0.1H_2O$ : C, 60.39; H, 7.04; N, 6.71. Found: C, 60.33; H, 6.93; N, 6.84.

#### 参考例18

5 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,4-ジクロロアニリン 2塩酸塩

3,4-ジクロロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率53%。

mp 203°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.49-1.76 (5H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m),  
10 2.79-3.17 (6H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.68 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.75 (1H, d, J=2.6Hz), 7.17-7.30 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{26}Cl_2N_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ : C, 54.92; H, 6.36; N, 6.10. Found: C, 55.11; H, 6.64; N, 6.37.

#### 参考例19

15 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,4-ジフルオロアニリン 2塩酸塩

3,4-ジフルオロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率53%。

mp 177°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.53-1.75 (5H, m), 1.94-1.98 (2H, m), 2.51-2.54 (2H, m),  
20 2.66-2.84 (2H, m), 3.06-3.10 (4H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 6.67-6.77 (1H, m), 7.11-7.34 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{26}F_2N_2 \cdot 2HCl$ : C, 60.43; H, 6.76; N, 6.71. Found: C, 59.93; H, 6.67; N, 6.74.

#### 参考例20

25 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-2,4-ジフルオロアニリン 2塩酸塩

2,4-ジフルオロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率43%。

mp 181°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.53-1.75 (5H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.50-2.54 (2H, m),

2. 66-2. 84 (2H, m), 3. 05-3. 18 (4H, m), 3. 37-3. 43 (2H, m), 6. 72-6. 94 (2H, m), 7. 04-7. 34 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{26}F_2N_2 \cdot 2HCl \cdot 1.0H_2O$ : C, 57. 93; H, 6. 95; N, 6. 43. Found: C, 57. 46; H, 7. 04; N, 6. 14.

5 参考例21

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-2, 6-ジフルオロアニリン 2塩酸塩

2, 6-ジフルオロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率15%。

mp 168°C (dec)

10  $^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1. 41-1. 50 (2H, m), 1. 83-2. 08 (5H, m), 2. 61 (2H, d,  $J=6.4Hz$ ), 2. 82-2. 94 (2H, m), 3. 12-3. 55 (6H, m), 7. 06-7. 42 (8H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{26}F_2N_2 \cdot 2HCl$ : C, 60. 43; H, 6. 66; N, 6. 71. Found: C, 60. 27; H, 6. 66; N, 6. 64.

参考例22

15 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3-クロロ-4-フルオロアニリン 2塩酸塩

3-クロロ-4-フルオロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率40%。

mp 197°C (dec)

20  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1. 53-1. 75 (5H, m), 1. 94-2. 02 (2H, m), 2. 50-2. 55 (2H, m), 2. 80-2. 85 (2H, m), 3. 07-3. 10 (4H, m), 3. 38-3. 45 (2H, m), 6. 67-6. 73 (1H, m), 6. 84 (1H, dd,  $J=3.0, 6.0Hz$ ), 7. 13-7. 34 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{26}ClFN_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ : C, 56. 96; H, 6. 60; N, 6. 33. Found: C, 57. 12; H, 6. 43; N, 6. 46.

25 参考例23

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-(トリフルオロメチル)アニリン 2塩酸塩

4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率36%。

mp 168°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.56-1.75 (5H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.04-3.18 (4H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 6.70 (2H, d, J=8.6Hz), 7.16-7.40 (7H, m).

- 5 Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·2HCl: C, 58.80; H, 6.50; N, 6.23. Found: C, 58.64; H, 6.47; N, 6.32.

#### 参考例24

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン 2塩酸塩

- 10 3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率19%。

mp 185°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.50-1.76 (5H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.86 (2H, m), 3.08-3.24 (4H, m), 3.40-3.47 (2H, m), 7.05-7.34 (8H, m).

- 15 Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·1.0H<sub>2</sub>O: C, 51.60; H, 5.65; N, 5.23. Found: C, 51.69; H, 5.54; N, 5.43.

#### 参考例25

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン 2塩酸塩

- 20 4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率35%。

mp 175°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.54-1.75 (5H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.12-3.19 (4H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 6.68 (2H, d, J=8.8Hz), 7.16-7.34 (7H, m).

- 25 Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O·2HCl·1.1H<sub>2</sub>O: C, 54.45; H, 6.48; N, 5.77. Found: C, 54.26; H, 6.17; N, 5.97.

#### 参考例26

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-1-ナフチルアミン 2塩酸塩

1-アミノナフタレンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率48%。

mp 175°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.55-1.75 (5H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m),  
5 2.80-2.90 (2H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.33-3.45 (4H, m), 6.82-6.86 (1H, m),  
7.16-7.37 (7H, m), 7.46-7.50 (2H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 8.21-8.26 (1H, m).  
Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·1.0H<sub>2</sub>O: C, 66.81; H, 7.62; N, 6.23. Found: C,  
66.60; H, 7.53; N, 6.25.

#### 参考例27

#### 10 *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3-フェニルアニリン 2塩酸塩

3-アミノビフェニルを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率55%。

mp 164-169°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.4-1.9 (5H, m), 1.9-2.2 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m),  
15 2.7-3.0 (2H, m), 3.0-3.55 (6H, m), 6.95-7.1 (1H, m), 7.1-7.55 (11H, m), 7.64  
(2H, d, J=7.0Hz).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·0.9H<sub>2</sub>O: C, 68.46; H, 7.62; Cl, 14.97; N, 5.91.  
Found: C, 68.55; H, 7.62; Cl, 14.87; N, 5.96.

#### 参考例28

#### 20 3-(ベンジルオキシ)-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]アニリン 2塩酸塩

3-(ベンジルオキシ)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率58%。

mp 134-139°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.4-1.9 (5H, m), 1.9-2.15 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m),  
25 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.5 (6H, m), 5.08 (2H, s), 6.6-6.85 (3H, m), 7.1-7.5  
(11H, m).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O·2HCl: C, 68.98; H, 7.44; Cl, 14.54; N, 5.75. Found:  
C, 68.90; H, 7.37; Cl, 14.23; N, 5.74.

## 参考例29

4-(ベンジルオキシ)-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]アニリン 2塩  
酸塩

4-(ベンジルオキシ)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い  
5 表題化合物を得た。収率72%。

mp 160-170°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.4-1.95 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m),  
2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.5 (6H, m), 5.12 (2H, s), 7.05-7.5 (14H, m).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O·2HCl: C, 68.98; H, 7.44; Cl, 14.54; N, 5.75. Found:  
10 C, 68.73; H, 7.41; Cl, 14.24; N, 5.64.

## 参考例30

3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピルアミン

4-ベンジルピペリジン (24.6 g, 140 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド  
(250 mL) 溶液に、*N*-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (37.5 g, 140 mmol)、続  
15 いて、炭酸カリウム (38.7 g, 280 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反  
応液に水 (200 mL) を加え、酢酸エチル (300 mL×2) で抽出した。有機層を水  
(400 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (400 mL) で洗浄、無水硫酸マグネ  
シウム上で乾燥、シリカゲル (100 g) を通してろ過 (酢酸エチルで溶出)、減圧  
濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して2-[3-(4-ベン  
20 ジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオン 27.4 g (収率 69%) を得た。この化合物 500 mg (1.38 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液  
に、ヒドラジン-水和物 (345 mg, 6.9 mmol) を加え、90°Cで2時間加熱還流し  
た。冷却後、不溶物をろ去し、母液を減圧濃縮した。残渣に2規定水酸化ナトリ  
ウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチル/テトラヒドロフラン = 1/1 混合溶媒  
25 (20 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃  
縮した。残渣をアセトニトリルから結晶化させて表題化合物 329 mg (収率 95%)  
を得た。

mp 59-61°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 1.20-1.38 (2H, m), 1.40-1.70 (5H, m), 1.71-1.89 (2H,



m), 2.26-2.43 (2H, m), 2.53 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.72 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.90-3.00 (2H, m), 7.10-7.30 (5H, m).

#### 参考例31

1-(3-アミノプロピル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール

- 5 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを用いて参考例30と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率67%

mp 102-104°C

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.60-1.80 (5H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.30-2.50 (4H, m),  
10 2.72 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 4.80 (2H, br), 7.20-7.50 (4H, m).

#### 参考例32

N-ベンジル-3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-1-プロパンアミン

- 参考例30で得られた化合物 (500 mg, 2.15 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL)  
15 溶液に、ベンズアルデヒド (323 mg, 2.20 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を0°Cで滴下し、室温で1時間攪拌した。この溶液に、0°Cで酢酸 (168 mg, 2.80 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を滴下し、ついでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (593 mg, 2.80 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル/テトラヒドロフラン = 1/1 混合溶媒  
20 (10 mL) を加え、不溶物をろ去した。母液を濃縮後、得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ 活性度III, 50 g, 酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール = 4/1で溶出) で精製し表題化合物 (340 mg, 49%, 油状物) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.10-1.88 (10H, m), 2.35 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.52 (2H,  
25 d,  $J = 6.6$  Hz), 2.66 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.88-3.00 (2H, m), 3.78 (2H, s), 7.11-7.36 (10H, m).

#### 参考例33

4-([3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]アミノ)メチル)フェノール

4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて参考例32と同様の反応と精製処理を

行い表題化合物を得た。

収率 59% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-2.00 (9H, m), 2.40 (2H, t like, J = 7.0 Hz), 2.50 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.68 (2H, t like, J = 7.0 Hz), 2.88-3.00 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.80-4.66 (2H, br), 6.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10-7.31 (5H, m).

#### 参考例34

3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-N-(1-ナフチルメチル)-1-プロパンアミン

1-ナフトアルデヒドを用いて参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 57% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.35 (2H, m), 1.37-1.93 (7H, m), 2.22 (1H, br s), 2.37 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.47 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.85-2.95 (2H, m), 4.24 (2H, s), 7.10-7.32 (4H, m), 7.39-7.57 (4H, m), 7.76-7.90 (2H, m), 8.09-8.13 (2H, m).

#### 参考例35

3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-N-(2-ナフチルメチル)-1-プロパンアミン

2-ナフトアルデヒドを用いて参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 43% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.35 (2H, m), 1.40-1.93 (8H, m), 2.36 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.49 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.95 (2H, s), 7.09-7.32 (5H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 7.76-7.84 (4H, m).

#### 参考例36

1-[3-(ベンジルアミノ)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール

参考例31で得られた化合物を用いて参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 48% (油状物)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-1.90 (6H, m), 2.06 (2H, td, J = 13.4, 4.4 Hz), 2.33-2.52

(4H, m), 2.73 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.80-2.86 (2H, m), 3.80 (2H, m), 7.20-7.50 (9H, m).

#### 参考例37

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(イソプロピルアミノ)プロピル]-4-ピペリジノール

参考例31で得られた化合物とアセトンを用いて、参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 45%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.24 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-2.00 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.95 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 7.37 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz).

#### 参考例38

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(シクロヘキシルアミノ)プロピル]-4-ピペリジノール

参考例31で得られた化合物とシクロヘキサノンを用いて、参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 58%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.40 (6H, m), 1.50-1.96 (10H, m), 2.08 (2H, td,  $J = 11.6, 4.4$  Hz), 2.38-2.60 (4H, m), 2.77-2.92 (4H, m), 2.80-3.40 (1H, br), 7.31 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 参考例39

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(シクロペンチルアミノ)プロピル]-4-ピペリジノール

参考例31で得られた化合物とシクロペンタノンを用いて、参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 57%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.40-2.20 (13H, m), 2.30-2.60 (2H, m), 3.00-3.60 (8H, m), 5.62 (1H, s), 7.43 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 9.06 (1H, br s).

## 参考例40

## 4-ベンジル-1-(3-クロロプロピル)ピペリジン

4-ベンジルピペリジン (100 mg, 0.57 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、1-クロロ-3-ヨードプロパン (117 mg, 0.57 mmol)、続いて、トリエチルアミン (58 mg, 0.57 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL×2) で抽出した。有機層を水 (20 mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ 活性度III, 50 g, 酢酸エチル/*N*-ヘキサン = 1/20で溶出) で精製し表題化合物 (86 mg, 60%, 油状物) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-2.05 (9H, m), 2.43 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.53 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.58 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.12-7.33 (5H, m).

## 参考例41

*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-2-インダンアミン

参考例40で得られた化合物 (755 mg, 3 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、2-アミノインダン (266 mg, 2 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液及びトリエチルアミン (304 mg, 3 mmol) を加え、80℃で 5 時間加熱攪拌した。溶媒を減圧濃縮後、残さをカラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ 活性度III, 60 g, 酢酸エチルで溶出) で精製し表題化合物 (150 mg, 22%, 油状物) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.32 (2H, m), 1.38-1.88 (8H, m), 2.36 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.51 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.67-3.00 (6H, m), 3.16 (2H, dd, J = 15.4, 7.0 Hz), 3.61 (1H, qui., J = 7.0 Hz), 7.12-7.32 (9H, m).

## 参考例42

[1-(3-アニリノ-2-ヒドロキシプロピル)-4-ピペリジニル]-(4-フルオロフェニル)メタノン

(4-フルオロフェニル) (4-ピペリジニル)メタノン 塩酸塩 (1.05 g, 4.3 mmol) を酢酸エチル (50 mL) 及び1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) の混液に加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸

- マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮した。残留物をアセトニトリル (30 mL) に溶解し、*N*-(2-オキシラニルメチル)アニリン (700 mg, 4.7 mmol) を加え、24時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g, 酢酸エチル/メタノール = 9/1) で精製し、表題化合物 (510 mg, 33%, 油状物) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.57-1.86 (4H, m), 2.11-2.52 (4H, m), 2.86-3.33 (5H, m), 3.78-3.81 (1H, m), 4.62-4.64 (1H, m), 5.64 (1H, br), 6.47-6.60 (3H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.29-7.37 (2H, m), 8.02-8.09 (2H, m).

#### 参考例43

- 10 5-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジンカルボン酸

イタコン酸 (25 g, 190 mmol) にアニリン (18 g, 190 mmol) を加え、150℃で1時間加熱還流させた。冷却後、得られた粗結晶をメタノール (200 mL) にて再結晶して表題化合物 (35 g, 90%) を得た。

mp 188-189℃ (メタノール).

- 15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60-2.86 (2H, m), 3.20-3.50 (1H, m), 3.92-4.10 (2H, m), 7.14 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.37 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 12.80 (1H, br s).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ : C, 64.38; H, 5.40; N, 6.83. Found: C, 64.34; H, 5.53; N, 6.91.

- 20 参考例44

#### 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

ベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 76%.

- 25 mp 192-193℃ (メタノール).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.69-2.92 (2H, m), 3.14-3.30 (1H, m), 3.43-3.59 (2H, m), 4.39 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 7.19-7.38 (5H, m), 10.29 (1H, br s).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ : C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39. Found: C, 65.80; H,

5. 84; N, 6. 48.

参考例45

1-シクロヘキシル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

シクロヘキシルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題

5 化合物を得た。

収率 62%.

mp 186-187°C (メタノール-ジエチルエーテル).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-1.77 (10H, m), 2.34-2.57 (2H, m), 3.08-3.23 (1H, m),  
3.30-4.00 (4H, m).

10 参考例46

1-ブチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

N-ブチルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 67% (油状物).

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.23-1.59 (4H, m), 2.64-2.88 (2H, m), 3.19-3.40 (3H, m), 3.56-3.74 (2H, m), 7.20-7.60 (1H, br).

参考例47

5-オキソ-1-フェネチル-3-ピロリジンカルボン酸

フェネチルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合

20 物を得た。

収率 60%.

mp 185-186°C (メタノール).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.54-2.88 (4H, m), 3.05-3.21 (1H, m), 3.40-3.62 (4H, m),  
7.19-7.40 (5H, m), 7.70-8.20 (1H, br).

25 参考例48

5-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)-3-ピロリジンカルボン酸

3-フェニルプロピルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 51%.

mp 88-90°C (酢酸エチル).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78-1.93 (2H, m), 2.57-2.80 (4H, m), 3.09-3.69 (5H, m), 7.15-7.32 (5H, m), 8.34 (1H, br s).

#### 参考例49

#### 5 1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

4-メトキシベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 83%.

mp 153-155°C (メタノール).

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.61-2.86 (2H, m), 3.08-3.24 (1H, m), 3.39-3.55 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.33 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.46 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.82-6.89 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.50-9.00 (1H, br).

#### 参考例50

#### 5-オキソ-1-(4-ピリジルメチル)-3-ピロリジンカルボン酸

15 4-(アミノメチル)ピリジンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 15%.

mp 190-191°C (水-メタノール).

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.25-2.71 (2H, m), 3.15-3.57 (3H, m), 4.36 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.47 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.23 (2H, d, J = 5.6 Hz), 8.53 (2H, d, J = 5.6 Hz).

#### 参考例51

#### 1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

25 4-フルオロベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 72%.

mp 142-143°C (メタノール).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.64-2.88 (2H, m), 3.11-3.27 (1H, m), 3.41-3.57 (2H, m), 4.43 (2H, s), 6.97-7.32 (4H, m), 9.40-10.40 (1H, br).

## 参考例52

## 1-(シクロヘキシルメチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

(アミノメチル)シクロヘキサンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

5 収率 50%.

mp 96-97°C (メタノール-ジエチルエーテル).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.80-1.32 (5H, m), 1.50-1.80 (6H, m), 2.66-2.89 (2H, m), 3.04-3.35 (3H, m), 3.55-3.73 (2H, m), 6.40-7.20 (1H, br).

## 参考例53

## 10 1-(2-クロロベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

2-クロロベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 77%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.62-2.87 (2H, m), 3.14-3.30 (1H, m), 3.42-3.58 (2H, m), 4.60 (2H, s), 7.22-7.40 (4H, m).

## 15 参考例54

## 1-(3-クロロベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

3-クロロベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 69%。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.60-2.90 (2H, m), 3.10-3.28 (1H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 4.58 (2H, s), 7.20-7.45 (4H, m).

## 参考例55

## 1-(4-クロロベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

4-クロロベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 66%。

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.65-2.90 (2H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.45-3.61 (2H, m), 4.53 (2H, s), 7.34 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.58 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.6-8.5 (1H, br).

## 参考例56

## 5-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ピロリジンカルボン酸



4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 69%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.80-2.84 (2H, m), 3.19-3.35 (1H, m), 3.46-3.61 (2H, m), 4.53 (2H, s), 7.36 (2H, d, J = 7.6Hz), 7.60 (2H, d, J = 7.6Hz), 7.6-8.2 (1H, br).

#### 参考例57

##### 1-(2-モルホリノエチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

2-モルホリノエチルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 44%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.45-2.81 (8H, m), 3.13-3.76 (9H, m), 9.2-9.6 (1H, br).

#### 参考例58

##### 1-(2-フリルメチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

フルフリルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 63%。

mp 155-156°C (エタノール).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60-2.85 (2H, m), 3.12-3.28 (1H, m), 3.51-3.68 (2H, m), 4.39 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.53 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.26 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.31-6.34 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.30-10.00 (1H, br).

#### 参考例59

##### 1-(4-メチルベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

4-メチルベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率 79%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.33 (3H, s), 2.61-2.87 (2H, m), 3.09-3.25 (1H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 4.34 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.48 (1H, d, J = 14.6 Hz), 7.12 (4H, s), 7.2-7.8 (1H, br).

#### 参考例60

##### 1-(2,6-ジフルオロベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

2,6-ジフルオロベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を

行い表題化合物を得た。収率 62%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.40-2.60 (2H, m), 3.10-3.60 (3H, m), 4.46 (2H, s), 7.05-7.16 (2H, m), 7.37-7.50 (1H, m), 12.4-12.8 (1H, br).

#### 参考例61

##### 5 1-ベンジル-6-オキソ-3-ピペリジincarボン酸

ジエチル=2-メチレンペンタンジオアート (Tetrahedron Lett. 1989, 30, 7381) (1.00g, 5.0mmol) をエタノール (1.5ml) に溶解し、ベンジルアミン (0.546ml, 5.0mmol) を加えて60℃で6日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル25g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/1→1/0) に付した。

##### 10 目的画分を減圧濃縮し1-ベンジル-6-オキソ-3-ピペリジincarボン酸エチル (1.01g, 3.9mmol, 収率77%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.85-2.25 (2H, m), 2.35-2.85 (3H, m), 3.3-3.55 (2H, m), 4.12 (2H, qd,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 4.52 (1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 4.71 (1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 7.2-7.4 (5H, m).

##### 15 1-ベンジル-6-オキソ-3-ピペリジincarボン酸エチル (261mg, 1mmol) をメタノール (1ml) に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.2ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に1N-塩酸 (1.5ml) を加え、生じた沈殿物をろ取し、水洗後減圧乾燥して表題化合物 (200mg, 86%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.90-2.30 (2H, m), 2.43-2.90 (3H, m), 3.34-3.52 (2H, m), 4.46 (1H, d,  $J = 14.6\text{ Hz}$ ), 4.77 (1H, d,  $J = 14.6\text{ Hz}$ ), 7.23-7.36 (5H, m), 8.6-9.4 (1H, br).

#### 参考例62

##### N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-インダンアミン 二塩酸塩

##### 25 1-インダンアミンを用いて参考例41と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率33%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.9 (6H, m), 2.0-2.3 (3H, m), 2.3-2.6 (2H, m), 2.6-3.6 (11H, m), 4.74 (1H, br s), 7.17-7.4 (8H, m), 7.7-7.9 (1H, m), 9.2-9.8 (2H, br).

#### 参考例63

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン 二塩酸塩

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン 塩酸塩を用いて参考例41と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率56%。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.4-3.4 (24H, m), 4.46 (1H, br s), 7.0-7.5 (8H, m), 7.71 (1H, br d,  $J = 6.2$  Hz), 9.2-10.0 (2H, br).

参考例64

N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル}アニリン 二塩酸塩

- 10 4-(4-フルオロベンジル)ピペリジンとアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率54%。

mp 230°C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.35-1.9 (5H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.83 (2H, br t,  $J=11.5$ Hz), 3.11 (2H, br t,  $J=7.4$ Hz), 3.24 (2H, br t,  $J=6.8$ Hz), 3.42 (2H, br d,  $J=10.6$ Hz), 6.9-7.2 (9H, m).

- 15 Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.96; H, 7.45; N, 6.77; Cl, 17.14; F, 4.59. Found: C, 61.02; H, 7.37; N, 6.76; Cl, 17.04; F, 4.30.

参考例65

3, 4-ジクロロ-N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル]プロピル}アニリン 二塩酸塩

- 20 4-(4-フルオロベンジル)ピペリジンと3, 4-ジクロロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率48%。

mp 203-209°C (dec.)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.35-2.05 (7H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.6-3.3 (6H, m), 3.41 (2H, br d,  $J=10.6$ Hz), 6.57 (1H, dd,  $J=2.7, 8.8$ Hz), 6.75 (1H, d,  $J=2.7$ Hz), 7.05-7.3 (5H, m).

- 25 Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{FN}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 52.85; H, 5.91; N, 5.87. Found: C, 52.90; H, 6.12; N, 5.94.

参考例66

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-3-(トリフルオロメチル)アニリ

## ン 二塩酸塩

3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を合成した。収率56%。

mp 167-173°C (dec.)

- 5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.4-2.1 (7H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.6-2.95 (2H, m), 2.95-3.3 (2H, m), 3.13 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, br d,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 6.75-6.95 (3H, m), 7.1-7.4 (6H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ : C, 56.97; H, 6.65; N, 6.04. Found: C, 56.87; H, 6.64; N, 6.10.

## 10 参考例67

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-3-メチルアニリン 二塩酸塩

m-トルイジンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率67%。

- 15  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.4-2.25 (7H, m), 2.31 (3H, s), 2.45-3.5 (10H, m), 6.95-7.4 (9H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.22; H, 8.18; N, 7.02; Cl, 17.77. Found: C, 66.30; H, 8.12; N, 6.99; Cl, 17.56.

## 参考例68

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-2-メチルアニリン 二塩酸塩

- 20 o-トルイジンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率69%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.4-2.25 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.45-3.5 (10H, m), 6.9-7.4 (9H, m).

- 25 Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : C, 63.91; H, 8.29; N, 6.78; Cl, 17.15. Found: C, 64.01; H, 8.18; N, 6.74; Cl, 16.93.

## 参考例69

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-4-シアノアニリン

4-シアノアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19-1.39 (2H, m), 1.45-1.96 (7H, m), 2.42-2.49 and 2.56-2.60 (2H and 2H, m), 2.90-2.97 and 3.15-3.24 (2H and 2H, m), 6.17-6.30 (1H, br s), 6.45 (2H, d, J=9.0Hz), 7.14-7.42 (7H, m).

#### 参考例70

#### 5 N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-3-シアノアニリン

3-シアノアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.40 (2H, m), 1.41-1.95 (7H, m), 2.42-2.49 and 2.56-2.60 (2H and 2H, m), 2.91-2.98 and 3.11-3.19 (2H and 2H, m), 6.68-10 6.74 (2H, m), 6.89-6.93 (1H, m), 7.14-7.30 (6H, m).

#### 参考例71

#### N-[3-(2-ベンジル-4-モルホリニル)プロピル]アニリン

2-ベンジルモルホリン(J. Pharm. Pharmacol. 1990, 42, 797)とアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62-2.10 (4H, m), 2.45 (2H, t, J=6.6Hz), 2.61-2.93 (4H, m), 3.16 (2H, t, J=6.2Hz), 3.58-3.93 (3H, m), 6.54-6.75 (3H, m), 7.11-7.29 (7H, m).

#### 実験例

#### (1) ヒトCCR5ケモカインレセプターのクローニング

20 ヒト脾臓 cDNAからPCR法でCCR5遺伝子のクローニングを行った。0.5 ngの脾臓 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Samsonらが報告 (Biochemistry 35 (11), 3362-3367 (1996)) しているCCR5遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット

5'-CAGGATCCGATGGATTATCAAGTGTCAAGTCCAA-3' と

25 5'-TCTAGATCACAAGCCCACAGATATTTCTGCTCC-3' を

各25 pmol ずつ添加し、TaKaRa EX Taq (宝酒造) を使用して、PCR反応をDNAサーマルサイクラー480 (パーキンエルマー) にて行った (反応条件: 95℃で1分間、60℃で1分間、75℃で5分間を30サイクル)。そのPCR産物をアガロースゲル電気泳動し、約1.0 kb のDNA断片を回収した後、

Original TA Cloning Kit (フナコシ) を用いて、CCR5 遺伝子をクローニングした。

## (2) ヒトCCR5 発現用プラスミドの作製

上記で得られたプラスミドを制限酵素XbaI (宝酒造) とBamHI (宝酒造) で消化した後、アガロースゲル電気泳動して約1.0 kb のDNA断片を回収した。そのDNA断片とXbaIとBamHI で消化した動物細胞用発現プラスミド pcDNA3.1 (フナコシ) を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2 (宝酒造) で連結して、大腸菌JM109のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミド pCKR5を得た。

## 10 (3) ヒトCCR5 発現用プラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現

10%ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含むハムF12培地 (日本製薬) を用いてティッシュカルチャーフラスコ750ml (ベクトンディキンソン) で生育させたCHO-K1細胞を0.5 g/L トリプシン-0.2 g/L EDTA (ライフテックオリエンタル) で剥がした後、細胞をPBS (ライフテックオリエンタル) で洗浄して遠心 (1000 rpm, 5分) し、PBSで懸濁した。次に、ジーンバルサー (バイオラッド社) を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4 cm ギャップのキューベットに $8 \times 10^6$  細胞と10  $\mu$ g のヒトCCR5 発現用プラスミド pCKR5を加え、電圧0.25 kV、キャパシタンス960  $\mu$ F 下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養後、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン (ライフテックオリエンタル) を500  $\mu$ g/mlになるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、 $10^4$  細胞/mlとなるように希釈して96ウェルプレート (ベクトンディキンソン) に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。

25 次に、得られたジェネティシン耐性株を96ウェルプレート (ベクトンディキンソン) で培養した後、耐性株の中からCCR5 発現細胞を選択した。即ち、200 pMの [ $^{125}$ I] -RANTES (アマーシャム) をリガンドとして添加したアッセイバッファー (0.5% BSA, 20 mM HEPES (和光純薬, pH

7. 2)を含むハムF12培地)中で室温にて40分間結合反応を行い、氷冷したPBSで洗浄後、1M NaOHを50 $\mu$ l/ウェルで添加し攪拌して、 $\gamma$ -カウンターで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合した細胞、CHO/CCR5株を選択した。

5 (4) CCR5拮抗作用に基づく化合物の評価

96ウェルマイクロプレートに $5 \times 10^4$ 細胞/ウェルでCHO/CCR5株を播種し、24時間培養して培地を吸引除去後、試験化合物(1 $\mu$ M)含んだアッセイバッファーを各ウェルに加え、リガンドである [ $^{125}$ I]-RANTES (アマーシャム)を100pMになるように添加後、室温で40分間反応した。次に、アッセイバッファーを吸引除去後、冷却したPBSで2回洗浄した。次に、200 $\mu$ lのマイクロシンチー20 (パッカード)を各ウェルに加え、トップカウント (パッカード)で放射活性を計測した。

前記の方法に従って、試験化合物のCCR5結合阻害率を測定した。結果を〔表1〕に示す。

15 表1

実施例番号	1.0 $\mu$ Mにおける阻害率 (%)
1	57
8	24
13	40
17	22
23	95
38	82
51	92
52	76
62	67
76	91
84	92
93	90

本発明における化合物 (I) を有効成分として含有するCCR5拮抗剤 (例、HIV感染症予防治療剤、AIDS予防治療剤など) は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

#### 製剤例

##### 5 1. カプセル剤

(1) 実施例51で得られた化合物	40mg
(2) ラクトース	70mg
(3) 微結晶セルロース	9mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1mg

10 1カプセル 120mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

##### 2. 錠剤

(1) 実施例51で得られた化合物	40mg
15 (2) ラクトース	58mg
(3) コーンスターチ	18mg
(4) 微結晶セルロース	3.5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

1錠 120mg

20 (1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

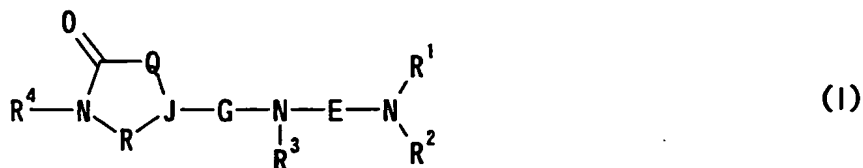
#### 産業上の利用可能性

25 本発明の式 (I) で表される化合物又はその塩は優れたCCR5拮抗作用を有するので、人における種々のHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療のために有利に使用できる。



## 請求の範囲

(1) 式:



5 (式中、 $R^1$ は炭化水素基を、 $R^2$ は炭素数2以上の炭化水素基を示し、また $R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、 $R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^4$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、Eはオキソ基以外の置換基を有して

10 いてもよい2価の鎖状炭化水素基を、GはCOまたはSO<sub>2</sub>を、Jは窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、QおよびRはそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基を示す。)で表される化合物またはその塩。

(2)  $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基で $R^2$ が $C_{2-6}$ アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基であるか、または $R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成しており、 $R^3$ が置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基で、 $R^4$ が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基で、 $E$ がオキソ基以外の置換基を有していてもよい $C_{2-5}$ アルキレン基で、 $G$ が $CO$ または $SO_2$ で、 $J$ が窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基で、 $Q$ および $R$ がそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい $C_{1-3}$ アルキレン基である請求項1記載の化合物。

25 (3) R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成している請求項1または2記載の化合物。

(4) 置換基を有していてもよい環がそれぞれ置換基を有していてもよい1-ピペリジニル基または1-ピペラジニル基である請求項3記載の化合物。

(5) 1-ピペリジニル基または1-ピペラジニル基の置換基が(1) ベンゼン環にハロゲンを有していてもよいフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル、(2) ヒドロキシを有していてもよいジフェニルメチル、(3) ベンゼン環にハロゲンを有していてもよいベンゾイル、(4) 2-フェニルエテン-1-イル、(5) ハロゲンを有していてもよいフェニル、(6) ヒドロキシ、(7) フェノキシまたは(8) ベンジルオキシである請求項4記載の化合物。

(6) 置換基を有していてもよい環が置換基を有していてもよい1-ピペリジニル基である請求項3記載の化合物。

(7) 1-ピペリジニル基の置換基がベンゼン環にハロゲンを有していてもよいベンジル基である請求項6記載の化合物。

(8) R<sup>3</sup>が(1) C<sub>1-6</sub>アルキル基、(2) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、(3) ヒドロキシ基を有していてもよいベンジル基、(4) ナフチルメチル基、(5) 置換基として①ハロゲンを有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、②ハロゲンを有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、③フェニル、④シアノ、⑤ベンジルオキシまたは⑥ハロゲン原子を有していてもよいフェニル基、(6) ナフチル基、(7) インダニル基または(8) テトラヒドロナフチル基である請求項1または2記載の化合物。

(9) R<sup>3</sup>が置換基としてC<sub>1-4</sub>アルキルもしくはハロゲンを有していてもよいフェニル基である請求項1または2記載の化合物。

(10) Eがヒドロキシを有していてもよいC<sub>2-6</sub>ポリメチレンである請求項1または2記載の化合物。

(11) R<sup>4</sup>が(1) 水素原子、(2) ①ハロゲン、②ピリジル、③モルホリノ、④フリル、⑤エチニルまたは⑥C<sub>3-8</sub>シクロアルキルを有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(3) ベンゼン環に①ハロゲン、②C<sub>1-4</sub>アルキル、③ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>アルキルまたは④C<sub>1-4</sub>アルコキシを有していてもよいフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルまたは(4) C<sub>3-8</sub>シクロアルキルである請求項1または2記載の化合物。

(12)  $R^4$ が①置換基としてハロゲンまたはフリルを有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基または②ベンゼン環にハロゲンを有していてもよいベンジル基である請求項1または2記載の化合物。

5 (13)  $-N(R^1)R^2$ が置換基を有していてもよい1-ピペリジニル基、Eがトリメチレン基、 $R^3$ が置換基を有していてもよいフェニル基、GがCO、JがCHで、かつQおよびRがそれぞれメチレン基である請求項1記載の化合物。

(14) *N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、1-ベンジル-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド、1-(2-クロロベンジル)-*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-*N*-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド、*N*-[3-(4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル)プロピル]-*N*-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミドおよび*N*-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-*N*-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-ピロリジンカルボキサミドから選ばれた化合物またはその塩。

10  
15

(15) 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

(16) 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

(17) ケモカインレセプター拮抗剤である請求項16記載の組成物。

20 (18) CCR5拮抗剤である請求項16記載の組成物。

(19) HIVの感染症の予防・治療剤である請求項16記載の組成物。

(20) AIDSの予防・治療剤である請求項16記載の組成物。

(21) AIDSの病態進行抑制剤である請求項16記載の組成物。

(22) さらにプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤を組み合わせる請求項19記載の組成物。

25

(23) 逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、アバカビル、ネビラピン、デラビルジンまたはエファビレンツである請求項22記載の組成物。

(24) プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビル、アムブ

レナビルまたはネルフィナビルである請求項 2 記載の組成物。

(25) 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグとプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤との HIV の感染症の予防・治療のための使用。

(26) 式：



5

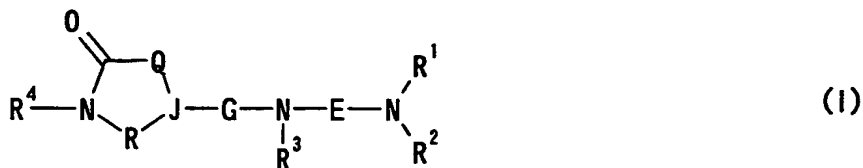
(式中、 $\text{R}^1$ は炭化水素基を、 $\text{R}^2$ は炭素数 2 以上の炭化水素基を示し、また  $\text{R}^1$ と  $\text{R}^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、 $\text{R}^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、E はオキシ基以外の置換基を有していてもよい 2 価の鎖状炭化水素基を示す。) で表わされる化合物またはその塩と式：

10



(式中、 $\text{R}^4$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、J は窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、Q および R はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい 2 価の  $\text{C}_{1-3}$ 鎖状炭化水素基を、 $\text{R}^5$ はカルボキシ基、またはスルホン酸基またはそれらの塩または反応性誘導体を示す。) で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式：

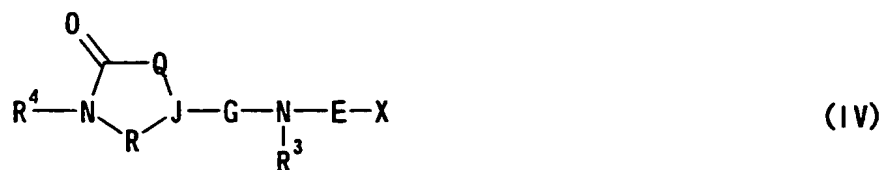
15



(式中、G は  $\text{CO}$  または  $\text{SO}_2$  を示し、他の記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法。

20

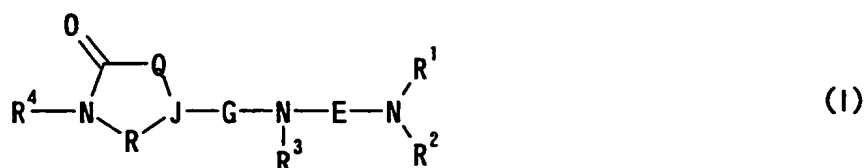
(27) 塩基の存在下、式：



- (式中、 $\text{R}^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $\text{R}^4$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、GはCOまたは $\text{SO}_2$ を、Jは窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、QおよびRはそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価の $\text{C}_{1-3}$ 鎖状炭化水素基を、Xは脱離基を示す。)で表される化合物またはその塩と式：



- 10 (式中、 $\text{R}^1$ は炭化水素基を、 $\text{R}^2$ は炭素数2以上の炭化水素基を示し、また $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよい。)で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式：



- 15 (式中、各記号は前記と同意義である。)で表される化合物またはその塩の製造法。

(28) 請求項1記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするケモカイン受容体活性を抑制する方法。

- (29) ケモカイン受容体活性を抑制する薬剤の製造のための請求項1記載の化合物の使用。
- 20



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02765

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07D207/277, 401/06, 14, 403/06, 405/14, 413/06, A61K31/4015, 454, 4545, 496, 5377, 55, A61P31/18, 43/00														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D207/277, 401/06, 14, 403/06, 405/14, 413/06, A61K31/4015, 454, 4545, 496, 5377, 55, A61P31/18, 43/00														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN) , CA (STN) , CAOLD (STN) , CAPLUS (STN)														
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO, 97/44329, A1 (TEIJIN LIMITED), 27 November, 1997 (27.11.97) &amp; JP, 09-309877, A &amp; EP, 914319, A1 &amp; AU, 3135497, A</td> <td>1-27, 29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>GB, 1522686, A (CIBA-GEIGY AG), 23 August, 1978 (23.08.78) &amp; JP, 51-125745, A &amp; US, 4013445, A &amp; DE, 2548231, A &amp; FR, 2289498, A &amp; CH, 611773, A &amp; AU, 8619475, A</td> <td>1-27, 29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO, 96/24607, A1 (GRUPPO LEPETIT S.P.A.), 15 August, 1996 (15.08.96) &amp; JP, 10-504040, A &amp; EP, 801655, A1 &amp; CA, 2212372, A &amp; AU, 9647858, A</td> <td>1-27, 29</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO, 97/44329, A1 (TEIJIN LIMITED), 27 November, 1997 (27.11.97) & JP, 09-309877, A & EP, 914319, A1 & AU, 3135497, A	1-27, 29	A	GB, 1522686, A (CIBA-GEIGY AG), 23 August, 1978 (23.08.78) & JP, 51-125745, A & US, 4013445, A & DE, 2548231, A & FR, 2289498, A & CH, 611773, A & AU, 8619475, A	1-27, 29	A	WO, 96/24607, A1 (GRUPPO LEPETIT S.P.A.), 15 August, 1996 (15.08.96) & JP, 10-504040, A & EP, 801655, A1 & CA, 2212372, A & AU, 9647858, A	1-27, 29
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	WO, 97/44329, A1 (TEIJIN LIMITED), 27 November, 1997 (27.11.97) & JP, 09-309877, A & EP, 914319, A1 & AU, 3135497, A	1-27, 29												
A	GB, 1522686, A (CIBA-GEIGY AG), 23 August, 1978 (23.08.78) & JP, 51-125745, A & US, 4013445, A & DE, 2548231, A & FR, 2289498, A & CH, 611773, A & AU, 8619475, A	1-27, 29												
A	WO, 96/24607, A1 (GRUPPO LEPETIT S.P.A.), 15 August, 1996 (15.08.96) & JP, 10-504040, A & EP, 801655, A1 & CA, 2212372, A & AU, 9647858, A	1-27, 29												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family												
Date of the actual completion of the international search 07 August, 2000 (07.08.00)		Date of mailing of the international search report 15 August, 2000 (15.08.00)												
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer												
Facsimile No.		Telephone No.												

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02765

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 28  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 28 pertains to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D207/277, 401/06, 14, 403/06, 405/14, 413/06,  
A61K31/4015, 454, 4545, 496, 5377, 55, A61P31/18, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D207/277, 401/06, 14, 403/06, 405/14, 413/06,  
A61K31/4015, 454, 4545, 496, 5377, 55, A61P31/18, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/44329, A1 (TEIJIN LIMITED) 27. 11月. 1997 (27. 11. 97) &JP, 09-309877, A &EP, 914319, A1 &AU, 3135497, A	1-27, 29
A	GB, 1522686, A (CIBA-GEIGY AG) 23. 8月. 1978 (23. 08. 78) &JP, 51-125745, A &US, 4013445, A &DE, 2548231, A &FR, 2289498, A &CH, 611773, A &AU, 8619475, A	1-27, 29
A	WO, 96/24607, A1 (GRUPPO LEPETIT S. P. A.) 15. 8月. 1996 (15. 08. 96) &JP, 10-504040, A &EP, 801655, A1 &CA, 2212372, A &AU, 9647858, A	1-27, 29

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 08. 00

国際調査報告の発送日

15.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子

印

4 P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 28 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 28 は、手術又は治療による人体の処置方法及び人体の診断方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。